

UNIVERSITE DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE N° 79

Travail du laboratoire de Chimie organique et Toxicologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACIDE
Para-diazo-phénylarsinique

THÈSE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
(SECTION PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie, le 12 Février 1921

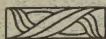
PAR

André DUTEIL

PHARMACIEN

*Licencié ès-Sciences (certificats de Chimie, Botanique et Physiologie générales)
Préparateur de Chimie organique
Licencié en Droit*

Né le 13 Juillet 1895, à Bourges (Cher)



VILLEFRANCHE
IMPRIMERIE MODERNE. — J. LAMARSALLE
14, Rue de la République

—
1921

Contribution à l'étude
DE
L'ACIDE
Para-diazo-phénylarsinique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Travail du laboratoire de Chimie organique et Toxicologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACIDE
Para-diazo-phénylarsinique



THÈSE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
(SECTION PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie, le 12 Février 1921

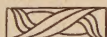
PAR

André DUTEIL

PHARMACIEN

*Licencié ès-Sciences (certificats de Chimie, Botanique et Physiologie générales)
Préparateur de Chimie organique
Licencié en Droit*

Né le 13 Juillet 1895, à Bourges (Cher)



VILLEFRANCHE
IMPRIMERIE MODERNE. — J. LAMARSALLE
14, Rue de la République

—
1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. LEPINE Doyen.
X Assesseur.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, BEAUVISAGE LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	}	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	}	BARD
Clinique ophtalmologique		TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	}	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique		FABRE
Clinique des maladies des enfants	}	ROLLET
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	}	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires		WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants	}	POLLOSSON (A)
Physique biologique Radiologie et Physiothérapie		LANNOIS
Chimie biologique	}	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie		NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique	}	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ
Anatomie	}	MOREL
Anatomie générale et Histologie		MOREAU
Physiologie	}	GUIART
Pathologie interne		LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales	}	POLICARD
Anatomie pathologique		DOYON
Médecine opératoire	}	COLLET
Médecine expérimentale et comparée		MOURIQUAND
Médecine légale	}	PAVIOT
Hygiène		VILLARD
Thérapeutique	}	ARLOING (F.)
Pharmacologie		Etienne MARTIN
		COURMONT (P.)
		PIC
		FLORENCE (A.)

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
Chimie minérale	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Urologie	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIERY	FLORENCE (G.)	BONNET
CADE	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, Président; BARRAL, Assesseur;
MM. BRETIN et FLORENCE (G.), Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON COUSIN HENRI CAHU

*Sergent au 95^e Rég^t d'Infanterie
Tombé au champ d'honneur*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Chimie organique et Toxicologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Que ce maître éminent veuille bien recevoir ici l'expression de notre grande reconnaissance et de notre sincère gratitude. Nous n'oublierons pas la bienveillance avec laquelle il nous a si largement ouvert son laboratoire, guidé de ses précieux conseils et fait profiter de son expérience ; nous lui adressons ici, avec nos remerciements, l'hommage de nos sentiments très respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BARRAL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRETIN

A MONSIEUR
LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GABRIEL FLORENCE

A MES MAITRES
DE L'ENSEIGNEMENT PHARMACEUTIQUE

Plan du travail

INTRODUCTION. — Les composés arsenicaux aromatiques et la chimiothérapie.

CHAPITRE I. — DOSAGE DE L'ARSENIC.

A. Quelques méthodes pondérales de dosage de l'arsenic.

I. Dosage à l'état de sulfure d'arsenic.

II. Dosage à l'état d'arséniate ammoniacomagnésien.

III. Dosage à l'état d'arséniate de bismuth.

IV. Dosage à l'état d'arséniate d'argent.

B. Méthodes volumétriques de dosage de l'arsenic.

I. Méthode acidimétrique. Méthode de Morgan.

II. Méthodes iodométriques.

a) Dosage à l'état d'acide arsénique par évaluation de l'iode libérée de l'iodure de potassium en milieu acide.

1^o Méthode de Lehmann modifiée.

2^o Méthode de la pharmacopée allemande.

b) Dosage à l'état d'acide arsénieux par l'iode en solution titrée.

1^o Méthode de Fleury.

2^o Méthode d'Ewins.

CHAPITRE II. — PREPARATION DE L'ACIDE ARSANILIQUE.

- I. Réaction conduisant à l'obtention de l'acide arsanilique. R. de Béchamp.
- II. Technique de Béchamp.
- III. Technique d'Ehrlich et Bertheim.
- IV. Technique de Benda et Kahn.
- V. Technique de Fichter et Ephraïm Elkind.
- VI. Technique de Morgan.
- VII. Technique de Kober et Dawis.
- VIII. Technique de Cheetam et Schmidt.
- IX. Discussion générale de ces méthodes.

CHAPITRE III. — PREPARATION DE L'ACIDE PARA-DIAZO-PHENYLARSINIQUE. — DIAZOTATION DE L'ACIDE ARSANILIQUE.

- I. Diazotation de l'acide arsanilique en milieu aqueux.
- II. Sels de l'acide para-phénylarsinique-diazonium isolés à l'état sec.
 - 1^o Sulfate de l'acide paraphénylarsinique-diazonium.
 - 2^o Chlorure de l'acide paraphénylarsinique-diazonium.
 - 3^o Oxalate de l'acide paraphénylarsinique-diazonium.

CHAPITRE IV. — MATIERES COLORANTES DERIVEES DE L'ACIDE PARA-DIAZO-PHENYLARSINIQUE.

- I. Acide phénylarsinique-azo-*b* naphtylamine.
- II. Acide phénylarsinique-azo-diméthylaniline.
- III. Acide phénylarsinique-azo-phénol.

IV. Acide phénylarsinique-azo-*b* naphtol.

V. Acide phénylarsinique-azo-résorcine.

VI. Essais de teinture.

CHAPITRE V. — PREPARATIONS REALISEES
PAR L'INTERMEDIAIRE DE L'ACIDE PARA-
DIAZO-PHENYLARSINIQUE.

1^o Transformation en phénol. Acide para-
oxy-phénylarsinique.

2^o Transformation en éther-oxyde. Acide
para-éthoxy-phénylarsinique.

3^o Acide phénylarsinique.

4^o Transformation en dérivé halogéné.
Acide para-chloro-phénylarsinique.

5^o Transformation en dérivé carboxylé.
Acide benzarsinique.

CHAPITRE VI. — COMPOSES DERIVES DE LA
FORME ISODIAZOIQUE DE L'ACIDE PARA-
DIAZO-PHENYLARSINIQUE. — DIAZOAMI-
DE DE L'ATOXYL.

Généralités sur les isodiazoïques.

I. Réactions conduisant à la formation des
diazamidés.

II. Préparation du diazo-amidobenzène-para-
diarsinique. Diazoamidé de l'Atoxyl.

III. Propriétés du diazoamidé de l'Atoxyl.

IV. Dérivés métalliques du diazoamidobenzène-
para-diarsinique. Dérivé mercurique de
substitution du diazoamidé de l'Atoxyl.

INTRODUCTION

Les Composés arsenicaux aromatiques et la Chimiothérapie

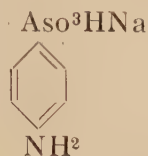
Le premier composé de la classe des arsenicaux aromatiques fut découvert par le chimiste français BÉCHAMP, en 1863, en chauffant à 180°-200° l'arséniate d'aniline avec un excès d'aniline. Depuis, de nombreux corps du même ordre furent préparés et décrits ; mais ce nouveau champ offert à l'activité des chercheurs ne leur fut utilement ouvert pour être exploité d'une façon méthodique et scientifique que par l'établissement et la publication, à la suite des travaux d'EHRlich et BERTHEIM, en 1907, de la constitution du produit de BÉCHAMP.

Des essais avaient été tentés pour introduire ce produit dans la thérapeutique. En vue de son exploitation, il avait été breveté sous le nom d'*Atoxyl* par une société allemande, l'Union des usines de produits chimiques de Charlottenbourg. Il avait été expérimenté, avec un certain succès,

contre les trypanosomoses, et en particulier contre la maladie du sommeil. Mail, si son activité thérapeutique était assez limitée, en dépit de son nom, sa toxicité était incontestable, se manifestant principalement, chez l'homme, par des perturbations du côté du système nerveux central, affectant le plus souvent le nerf optique : d'où des cas de cécité observés après administration de hautes doses d'Atoxyl.

Ayant eu connaissance des premiers résultats obtenus dans cette voie par THOMAS et BREINL en 1905, EHRLICH se proposa de faire la synthèse de nouvelles préparations du même ordre, présentant un pouvoir thérapeutique supérieur et une toxicité moindre. Mais, comme il l'écrit lui-même, « pour des essais de ce genre, il ne me semblait pas que l'Atoxyl dût me donner de sérieuses chances de succès, étant donné sa constitution chimique telle que l'avaient admise les premiers auteurs, faisant de ce produit un anilide de l'acide arsénique. En effet, à cause de sa combinaison avec le radical acide, le groupe amine devait, d'une part, perdre complètement ses propriétés réactives ; d'autre part, il était à prévoir que ce même groupe, sous l'influence de réactions chimiques, devait se dissocier légèrement ». (ERLICH et HATA. Chimiothérapie expérimentale des Spirillooses. Maloine. 1911). Etudiant ainsi l'Atoxyl en vue de la transformer dans un but thérapeutique, en collaboration avec BERTHEIM, il reconnut qu'il avait en réalité une constitution tout autre, et devait être considéré

comme le sel monosodique de l'acide para-amino-phényl-arsinique.



qui fut appelé aussi acide arsanilique, en raison de ses analogies avec l'acide para-amino-benzène-sulfonique, ou acide sulfanilique.

Dès lors, connaissant le mécanisme de la réaction de BÉCHAMP, un vaste domaine fut ouvert aux chercheurs, et, à leur suite, EHRLICH put instituer ses expériences méthodiques de chimiothérapie en vue principalement de combattre les affections à trypanosomes et à spirilles, et la syphilis.

De ces expériences, EHRLICH a conçu une théorie sur le mode d'action possible des médicaments chimiques, et dont il applique les principes en vue de la synthèse de composés thérapeutiques plus parfaits. Cette théorie n'est en quelque sorte qu'une transposition dans le domaine chimique de sa théorie des chaînes latérales par laquelle il a voulu expliquer l'action des antitoxines et le mécanisme de l'immunité. D'après lui, chaque cellule, organique ou parasite, doit être considérée comme un système composé d'un noyau, autour duquel rayonnent comme des piquants autour d'un oursin, des expansions appelées *cepteurs*, susceptibles de fixer des produits, ou plutôt des fonctions chimiques, arrivant à leur contact ; la fixation se fait

à la manière d'une réaction ordinaire entre certains groupements spéciaux de la substance et les cepteurs qui leur correspondent ; l'affinité de ceux-ci pour ceux-là est spécifique, elle est aussi, et c'est là le point caractéristique de la théorie, « purement chimique », ce sont des *chimiocepteurs*. Dès lors, pour qu'un médicament soit actif, il faut qu'il possède un groupe spécial qui ait de l'affinité pour un des chimiocepteurs du parasite.

Corpora non agunt nisi fixata » : c'est là une condition nécessaire.

Ce n'est pas une condition suffisante : la fixation est la condition de l'action thérapeutique : ce n'est pas l'action. A côté du groupe fixateur, qu'EHRLICH appelle *haptophore*, il doit se trouver un groupe toxique, un groupe *toxophore*, qui produit l'action nocive sur la cellule. Il compare ainsi son médicament à une flèche, dont la tige serait le noyau chimique, la pointe le groupement haptophore, le venin le groupe toxophore. Qu'un chimiocepteur correspondant à ce groupe haptophore appartienne au parasite, le composé sera un médicament ; qu'il se trouve au contraire sur une cellule de l'organisme, ce sera un poison. Dès lors, l'activité du chimiste doit tendre à préparer des produits dont les groupes toxophores soient susceptibles d'agir sur le parasite, et dont les groupes haptophores correspondent aussi aux chimiocepteurs du parasite, mais du seul parasite.

A cette théorie purement chimique, où les cellules n'ont valeur que de simples réactifs, M. le

Professeur MOREL, — qui convient, du reste, qu'une autre interprétation, basée sur les phénomènes, qu'on tend de plus en plus à réduire à des rapprochements physiques, d'adsorption au cours de la teinture, est également possible — oppose une théorie qui s'appuie au contraire sur le caractère fondamental de chacun des actes de la vie élémentaire, et sur la constatation qu'après administration des arsenicaux aromatiques, on ne trouve dans l'urine que les débris de ces molécules complexes. Les cellules vivent par l'effet d'un ensemble de réactions chimiques, soit ! Mais ces réactions diffèrent profondément de celles que les chimistes ont coutume de réaliser dans les laboratoires ; tandis que celles-ci ne s'amorcent et ne se poursuivent le plus souvent qu'à renfort d'énergie, chimique ou calorifique, exigent des températures ou des pressions souvent fort élevées, ne donnent par conséquent qu'un rendement insuffisant, les réactions biologiques se font à la température de la vie ordinaire des cellules, sans nécessiter non plus d'apport d'énergie étrangère, avec un rendement extraordinairement favorable : la vie des cellules se résout en une série d'actions diastiques. Digestion, assimilation, désassimilation, les trois actes essentiels de la vie, toute une suite d'hydrolyses, de condensations, d'oxydations qui ne recourent qu'à ce seul moyen, magnifique exemple d'unité dans la diversité. Pourquoi faire appel, dès lors, à une notion nouvelle, originale autant qu'hypothétique, s'écartant de toutes les

notions admises et prouvées en cette matière, pour expliquer l'action sur le parasite des médicaments chimiques ? Un tel médicament, d'abord, par sa nature, ne se sépare en rien des composés en présence desquels, normalement, se trouve la cellule ; les substances organiques, qui sont ses aliments, que normalement elle digère et transforme, ne sont pas autre chose que des composés chimiques aux fonctions les plus diverses : vis-à-vis des uns, elle ne doit pas se conduire autrement que vis-à-vis des autres.

Quand un composé chimique arrive au contact d'une cellule, il est soumis à l'action des diastases qu'elle élabore : si, parmi celles-ci, il en est une capable de l'attaquer, sa molécule est disloquée, scindée en divers tronçons qui sont les produits de cette digestion : que, parmi ces produits, il se trouve un élément capable d'exercer une action nocive sur cette cellule, le composé primitif aura une action qui, selon les cas, en fera un médicament ou un poison.

Il est bien évident que, dans cette attaque des diastases, toute la molécule ne se comporte pas de la même façon dans son entier : certaines fonctions, certains groupes de fonctions constituent des points faibles, des endroits de moindre résistance, par où la molécule sera plus facilement entamée, première fissure qui entraînera la rupture de l'édifice : ils correspondent à ce qu'Ehrlich appelait les groupes haptophores du médicament. Au pré-

cepte qu'il formulait : « Corpora non agunt, nisi fixata », doit être ainsi substitué le principe suivant : « Corpora non agunt, nisi digesta ».

La condition de l'action étant réalisée, il faut évidemment, pour que cette action se produise, que parmi les produits de la digestion se trouve un élément capable d'atteindre le but poursuivi, dans l'espèce exercer sur la cellule étrangère une action nocive : les groupes susceptibles, dans la molécule primitive, de leur donner naissance, correspondront aux groupes toxophores de la théorie d'EHRlich.

Le médicament parfait, idéal, d'une maladie parasitaire devra ainsi être constitué de telle sorte qu'il contienne dans sa molécule, d'une part la matière première d'un élément de désintégration nocif pour les cellules qu'il atteindra, d'autre part des groupements sensibilisateurs spécifiques la rendant attaquant par les diastases élaborées par le parasite, et par celles-là seulement.

Par cette théorie, comme par celle d'EHRlich, on arrive ainsi à des conclusions analogues, pour ce qui est du sens à donner aux recherches de chimiothérapie expérimentale : la collaboration étroite du chimiste et du physiologiste est nécessaire pour fixer dans chaque cas par l'expérience la nature de chacun de ces groupements chimiques d'abord et pour les réaliser ensuite. Malheureusement, à l'heure actuelle, la valeur des composés essayés ne se mesure encore que par un rapport

entre leur activité parasiticide et leur toxicité ; à des doses voisines, ce sont à la fois des agents thérapeutiques et des poisons. On conçoit que ce n'est que par de multiples essais méthodiquement poursuivis que l'on puisse augmenter peu à peu ce rapport et arriver dans cette voie à quelques résultats satisfaisants. Leur institution et leur poursuite ne peuvent être réalisées que par le concours de multiples laboratoires et d'un nombreux personnel. En ce qui concerne les arsenicaux aromatiques plusieurs pays sont déjà résolument entrés dans cette voie : en Allemagne, en dehors des chercheurs comme LA COSTE, MICHAELIS, SCHULTZE, comme les frères ADLER, comme SCHMITZ, s'étant attachés isolément à l'étude des composés de cette classe, un institut a été fondé à Francfort, l'Institut Speyer, en vue spécialement des recherches de chimiothérapie expérimentale ; c'est là que, depuis plusieurs années, ont été faites par des chimistes collaborateurs d'EHRlich comme BERTHEIM, BENDA, KAHN, KARRER, des synthèses nombreuses d'arsenicaux aromatiques dont on peut avoir quelque idée en compulsant le livre de BERTHEIM sur la question (Manuel des arsenicaux aromatiques (1). — Chez Enke, à Stuttgart, 1913).

En Angleterre, des auteurs comme MORGAN, BARROWCLIFFS, PYMAN, REYNOLDS, REMFRY ; aux Etats-Unis, comme LEWIS, KOBER, DAWIS, se sont aussi occupés de ces recherches. A la fin de 1919 sont

(1) Collection « Die Chemie in Einzeln Darstellung ».

ainsi parus des résultats de travaux d'ensemble dont les journaux français ont rendu compte (JACOB et HEIDELBERGER. — Composés aromatiques de l'arsenic. Journ. Am. Chem. Soc. XLI. [1919] p. 1581 et 1809; compte-rendu par BRIDEL. Journ. Ph. et Ch. XXII. [1^{er} Août 1920] p. 93. — RAIZISS, KOLMER et GAVRON. Etudes chimiothérapiques sur des composés renfermant à la fois du mercure et de l'arsenic. Journ. Biol. Chem. XL [1919] p. 533; compte-rendu par BRIDEL. Journ. Ph. Ch. XXII [1^{er} Sept. 1920] p. 184.

En France, malheureusement, si des laboratoires industriels, dont les travaux sont tenus secrets, se sont occupés de mettre au point la préparation de tel ou tel produit déjà déterminé, si des laboratoires scientifiques ont conduit des études isolées de chimiothérapie, on ne peut guère citer de laboratoires (sauf ceux de l'Institut Pasteur de Paris) ou d'organisations qui aient institué des essais méthodiques sur une échelle suffisante pour obtenir un résultat pratiquement appréciable; ou plutôt, et malheureusement, et là est la lacune, qui aient eu les moyens matériels et financiers de le faire. C'est là un état de choses regrettable, car, dans cet ordre d'études, tout comme par exemple dans l'industrie des matières colorantes, la valeur des chercheurs ne suffit pas, le facteur nombre est une des conditions du succès; il faut, en effet, préparer et étudier une variété énorme de composés, pour arriver, dans la masse, à en trouver un qui réponde aux exigences que nous formulions tout à l'heure.

Les arsenicaux aromatiques semblent cependant se révéler comme des agents thérapeutiques d'avenir : leur action est puissante. Ils s'attaquent, de plus, à des affections qui comptent parmi les fléaux de l'humanité ; en outre de la syphilis, qui est peut-être la maladie qui soit la plus traquée dans nos pays à l'heure actuelle, en outre aussi de la maladie du sommeil, le paludisme et la tuberculose semblent devoir être justiciables de ces composés. Leur étude intéressante, et d'ailleurs difficile, doit être poursuivie avec énergie et opiniâtreté.

Dans le présent travail, nous avons porté notre attention sur l'acide para-diazo-phénylarsinique, produit de diazotation de l'Atoxyl, ou plutôt de l'acide qui lui correspond. Pour le mener à bien, nous avons été amenés à examiner quelques méthodes de dosage de l'arsenic, en vue de leur application à l'analyse des arsenicaux aromatiques, puis à essayer quelques-unes des techniques proposées pour la préparation de l'acide arsanilique. Nous avons préparé plusieurs dérivés de l'acide para-diazo-phénylarsinique, les propriétés de l'un d'entre eux nous ont enfin conduits à un mode possible d'introduction du mercure dans un composé arsenical.

Si cette étude peut avoir quelque mérite, il doit être tout entier reporté au professeur MOREL qui l'a inspirée, au maître bienveillant et éminent, qui nous a accueillis dans son laboratoire, nous a fait

profiter de son expérience, et nous a guidés de ses précieux conseils. Qu'il nous soit permis, ici, de lui exprimer toute notre gratitude et notre très sincère reconnaissance.

Nous ne voudrions manquer, non plus, de remercier nos camarades de laboratoire, Mademoiselle Laviotte et Monsieur Marthoud, pour l'aide obligeante qu'ils nous ont cordialement apportée.

CHAPITRE I

Dosage de l'arsenic

Les méthodes de dosage de l'arsenic sont nombreuses et variées. Leur nombre et leur variété sont le signe de leur imperfection. Et de fait, dès qu'on aborde l'étude des composés arsenicaux aromatiques, la question de l'évaluation du métal-loïde qui en fait l'intérêt est le premier écueil qui se présente.

Si l'on se reporte aux ouvrages classiques de chimie analytique, on trouve exposées les méthodes de dosage de l'arsenic sous les formes suivantes :

Arséniate ammoniaco-magnésien.

Arsénio-molybdate d'ammoniaque.

Arséniate de Bismuth.

Arséniate d'urane.

Arséniate ferrique.

Sulfure d'arsenic.

Arséniate mercurieux.

Arséniate triargentique.

Parmi ces méthodes classiques, nous avons, au

cours de nos essais, été amenés, pour les appliquer au cas particulier des arsenicaux aromatiques, à en étudier trois :

Dosage à l'état de sulfure d'arsenic.

Dosage à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien.

Dosage à l'état d'arséniate de bismuth.

Nous avons d'autre part, étudié un certain nombre de méthodes volumétriques relativement récentes, qui constituent des moyens d'évaluation plus rapides et plus commodes, et, pour certaines d'entre elles aussi exacts que les méthodes pondérales, toujours plus complexes et surtout plus longues.

Une analyse de composés arsenicaux organiques comprenait, évidemment 2 parties : la destruction de la matière organique, et le dosage de l'arsenic libéré sous une forme minérale. Pour juger de la valeur des différents modes de minéralisation, il fallait évidemment, et d'abord, avoir une méthode sûre de dosage de l'arsenic. Aussi, principalement en ce qui concerne les méthodes pondérales, nous avons eu recours, pour leur étude, à des matières contenant l'arsenic, sous une forme minérale, en quantité connue et dans des conditions analogues à celles que nous devons rencontrer dans le produit de minéralisation des composés organiques. Par la suite, aucune de ces méthodes ne nous ayant donné entière satisfaction, nous n'avons pas institué d'essais méthodiques de minéralisation, pour les-

quels nous manquions de moyens de contrôle. L'exposé que nous en donnerons — et nous le rappellerons en tête du paragraphe — se rapportera donc uniquement au dosage de l'arsenic minéral.

Pour ce qui est des méthodes volumétriques, beaucoup ont été établies par leurs auteurs précisément en vue de leur application aux dérivés organiques. Aussi leur exposé est-il complet, et se divise-t-il d'une part en *minéralisation*, d'autre part en *dosage de l'arsenic minéral libéré*.

Nous allons rapidement passer en revue les unes et les autres. Nous décrirons également rapidement, et à sa place, une méthode pondérale récemment proposée par M. DESBOURDEAUX. (Bull. Sc.-Ph. 27 [1920]. 363).

A. QUELQUES METHODES PONDERALES DE DOSAGE DE L'ARSENIC

Ces méthodes exigent que l'arsenic soit présenté sous une forme minérale, par conséquent elles supposent pour le cas des composés arsenicaux aromatiques, une destruction préalable de la matière organique par un procédé convenable.

Les auteurs qui les ont employées ont fait appel, pour cette minéralisation, aux méthodes classiques : action de l'acide sulfurique, action de l'acide

nitrique en tubes scellés, fusion avec la poudre nitratée, ou encore méthode nitro-sulfurique. (DENIGÈS. Précis de chimie analytique, p. 382. — MAILLARD. Bull. Soc. Chim. 25 [1919]. 192).

1. Dosage à l'état de sulfure d'arsenic.

La séparation de l'arsenic par l'action de l'hydrogène sulfuré est très employée. Malheureusement, la nature du corps précipité varie selon les circonstances: dans le cas de l'anhydride arsénieux, on obtient du trisulfure d'arsenic; dans le cas de l'acide arsénique, on obtient en majeure partie du pentasulfure d'arsenic, mais en majeure partie seulement: à côté, il se forme aussi du trisulfure d'arsenic et un précipité de soufre provenant de l'oxydation de l'hydrogène sulfuré, lors de la réduction de l'acide arsénique en acide arsénieux.

Si la liqueur contient des corps oxydants, tels que de l'acide nitrique, des chlorates, des sels ferriques, il se forme également un dépôt de soufre précipité.

Aussi ces sulfures ne peuvent-ils être pesés pour servir au dosage de l'arsenic que dans des circonstances de précipitation bien déterminées où l'on puisse être sûr de leur composition et de leur pureté.

Cette précipitation de l'arsenic par l'hydrogène sulfuré est d'ailleurs délicate. La liqueur doit être étendue, franchement acidulée par l'acide chlorhydrique, et chaude. On laisse passer le gaz doucement, bulle à bulle, jusqu'à ce que le précipité

n'augmente plus. On ferme alors le récipient d'un bon bouchon, et on abandonne le tout pendant 24 heures. Si la précipitation était complète, en enlevant le bouchon, l'odeur de l'hydrogène sulfuré est encore perceptible : sinon, c'est que le gaz dissous dans la liqueur et contenu dans le flacon a été absorbé et employé à précipiter l'arsenic resté en solution. Il faut alors retourner à l'hydrogène sulfuré et recommencer de même une seconde opération. Lors d'un essai, il nous a fallu ainsi retourner trois fois à l'hydrogène sulfuré avant d'être sûr d'être arrivé à une précipitation totale.

Cette précipitation étant effectuée, il faut alors procéder au lavage du précipité. Cette opération est également très délicate : ce n'est point que le précipité soit difficile à rassembler ni à séparer par filtration ; mais, semblable en cela à beaucoup de sulfures, il est extrêmement oxydable, et l'action de l'oxygène de l'air ou dissous dans l'eau suffit pour en faire repasser à l'état soluble une partie, qui passe avec les eaux de lavage : aussi, il est nécessaire d'opérer dans un milieu réducteur et d'avoir recours pour le lavage à de l'eau chargée d'hydrogène sulfuré : c'est là une précaution classique.

Nous avons cependant remarqué que, même dans ces conditions, il arrivait que les eaux de lavage, à leur arrivée dans la liqueur précédemment passée sur le filtre, précipitaient à nouveau en jaune ; cette précipitation était d'autant plus intense que, si l'on avait mis de côté le premier

filtrat, on y faisait arriver des eaux de plus en plus éloignées du début du lavage. Nous avons pensé, pour expliquer ce changement dans l'état de condensation du précipité et son passage à l'état colloïdal à travers le filtre, à la diminution de l'acidité du milieu : effectivement, les dernières eaux de lavage, souvent troubles d'ailleurs par suite de la présence de soufre précipité, précipitaient également en jaune par simple acidification.

Point essentiel, par conséquent, à fixer pour obtenir un lavage satisfaisant : l'effectuer avec de l'eau chargée d'hydrogène sulfuré, franchement acidulée par l'acide chlorhydrique.

En résumé, pour obtenir une précipitation convenable du sulfure d'arsenic, il faut :

- opérer en liqueur étendue.
- opérer en liqueur acide.
- opérer en liqueur chaude.
- laisser en contact 24 heures dans un flacon bouché ; l'odeur doit être encore nettement perceptible.
- filtrer en couvrant l'entonnoir d'une plaque de verre.
- vérifier que le filtrat, chaud et acide, ne précipite plus par H^2S .
- laver à l'eau chargée de H^2S et acidulée par HCL .

Dans la généralité des cas, cependant, on ne peut être sûr de la pureté du précipité. Aussi cette précipitation, bien plus qu'un mode de dosage de l'arsenic, est-elle surtout un mode de séparation

de ce corps, en l'associant à la mise en œuvre de cette autre propriété du sulfure d'arsenic, d'être soluble dans les alcalis, et principalement dans l'ammoniaque. Le sulfure d'arsenic ainsi isolé est ensuite transformé pour être dosé par une autre méthode : c'est ce que nous verrons plus loin dans la méthode de Morgan où il est oxydé et transformé en arséniate, qu'on précipite ensuite à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien.

II. Dosage à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien.

1°. *La méthode.* — Il serait superflu de donner la technique de cette méthode universellement connue et employée, si nous n'avions eu l'occasion, à son sujet, de faire quelques remarques.

La liqueur contenant l'arsenic à l'état d'acide arsénique est alcalinisée par l'ammoniaque, additionnée de mixture magnésienne, agitée doucement sans toucher les parois du vase, additionnée d'un excès d'ammoniaque pure représentant le $\frac{1}{3}$ du volume primitif, et abandonnée à cristalliser. Après repos de 12 ou 24 heures, les cristaux sont recueillis sur un filtre, et lavés avec une eau ammoniacale au $\frac{1}{3}$.

On a essayé de peser ces cristaux : malheureusement, leur dessiccation à l'étuve est très difficile, et l'on ne peut jamais arriver à obtenir un poids constant. La raison en est que le corps, soumis à la chaleur, se décompose lentement en perdant de l'ammoniaque : la conséquence immédiate est

que leur composition exacte n'est jamais connue d'une façon certaine. Aussi les résultats fournis sont-ils le plus souvent erronés.

On préfère généralement recourir à la modification proposé par Levöl ; de même que, pour la pesée, le phosphate ammoniaco-magnésien est transformé par calcination en pyrophosphate de magnésie, on transforme ici l'arséniate ammoniaco-magnésien en pyroarséniate de magnésie. Mais si, dans ce but, et en poursuivant l'analogie, on porte rapidement le creuset à haute température, l'ammoniaque, en se dégageant réduit l'acide arsénique, et l'arsenic se volatilise. Par contre, en opérant avec beaucoup de prudence et en augmentant lentement la température, il est possible d'arriver à une transformation complète.

2^o *Critique.* — Dans le cas d'une simple solution d'un arséniate, la précipitation est généralement satisfaisante. Il faut cependant signaler la solubilité relative du précipité, qui est, dans l'eau pure, de 1/2700, dans l'eau ammoniacale au 1/4 de 1/15.000, et dans une solution de chlorhydrate d'ammoniaque au 1/8 de 1/900 : au risque de surcharger les cristaux imprégnés des eaux mères d'un peu de magnésie hydratée, il ne faut donc pas les laver à une solution contenant du chlorhydrate d'ammoniaque, mais à l'eau ammoniacale pure. Cette légère erreur par excès peut d'ailleurs corriger l'erreur par défaut de la précipitation toujours incomplète de l'arséniate ammoniaco-magnésien ; toutefois, c'est là un de ces à-peu-près que

l'on doit toujours chercher à éviter en analyse.

Dans le cas, par contre, d'une solution complexe contenant d'autres sels à côté de l'arséniate à doser la précipitation est beaucoup plus difficile ; c'était là notre cas : après minéralisation par un mélange sulfonitrique et neutralisation des acides par la soude (pour la raison, indiquée plus haut, de la solubilité notable du précipité dans les sels ammoniacaux) nous nous trouvions en présence d'une solution concentrée de sulfate de soude, contenant un peu de nitrate de soude et une faible quantité d'arséniate de soude. Dans ces conditions, il n'était qu'exceptionnel d'avoir une précipitation cristalline, le plus souvent celle-ci était souillée d'une forte proportion d'un précipité amorphe et gélatineux de magnésie hydratée, rendant la filtration et le lavage extrêmement difficiles.

Nous avons immédiatement pensé que la présence d'une aussi forte quantité de sels dans notre liqueur pouvait en être la cause ; effectivement des essais qualitatifs faits sur des solutions d'arséniate de soude additionnées de quantités croissantes de sulfate de soude confirmèrent notre opinion.

Nous avons aussi remarqué que cette précipitation de magnésie était sous la dépendance de la teneur en ammoniaque, qui l'augmentait, et des sels ammoniacaux, qui la diminuaient. On ne pouvait chercher à l'empêcher en augmentant la proportion des sels ammoniacaux, en raison de la solubilité du précipité dans leurs solutions. Nous avons donc diminué la proportion d'ammoniaque,

et, dans ces conditions, nous avons pu obtenir des précipités régulièrement cristallins. Toutefois nous n'avons jamais regardé comme certains d'une façon absolue les résultats qui nous étaient fournis : des doutes nous restaient.

Nous avons eu le plaisir récemment de voir ces remarques confirmées ; dans un travail très documenté paru au Bulletin des sciences pharmacologiques (numéros de mai, juin, juillet et août 1920) M. DESBOURDEAUX a systématiquement étudié la précipitation de l'arsenic à l'état ammoniaco-magnésien, additionnant la liqueur de doses déterminées de chlorures, nitrates et sulfates d'ammonium, potassium et sodium, et faisant varier la proportion des sels magnésiens mis en œuvre pour cette précipitation ; à l'aide d'une méthode mise au point par lui-même, il dosait l'arsenic dans le précipité d'une part et d'autre part, dans les eaux mères. Dans une série d'observations préliminaires, il note :

1° Que l'addition de sels de soude dans une mixture magnésienne détermine la formation d'un précipité constitué par de la magnésie caustique...

2° Que la précipitation est d'autant plus abondante que la quantité des sels de soude est plus grande et que la teneur en ammoniacque est plus élevée.

3° Que la précipitation est d'autant moindre que la proportion des sels ammoniacaux est plus grande... »

De nombreuses analyses qu'il a effectuées, il ré-

sulte que : que l'on ajoute à la liqueur des azotates, des chlorures ou des sulfates, il se produit toujours des pertes dans la cristallisation et souvent des surcharges dans le cas des chlorures et des sulfates. Dans un certain nombre de cas, les pertes peuvent être corrigées par l'addition d'un excès de sel de magnésie ; mais, et ceci est important pour ce qui nous occupe « celles qui sont produites en présence de sulfate de soude ne peuvent jamais être annulées... » ; et d'autre part, il note plus loin : « les précipités ammoniaco-magnésiens obtenus en présence des sulfates alcalins sont toujours surchargés ».

C'est la confirmation, scientifiquement démontrée par la balance, des doutes que nous gardions sur la rigueur des résultats fournis par la méthode.

La seconde partie de la méthode, la transformation du précipité en pyroarséniate de magnésie, est aussi sujette à critiques que la première. Sans doute, en élevant lentement la température, il est possible d'arriver à une transformation complète et totale ; mais c'est là une opération très longue et surtout très délicate ; dont la technique exacte n'a jamais été absolument précisée.

ROSE écrit : « Si, après avoir bien desséché le précipité on le chauffe pendant très longtemps à une température de 100 à 200°, si on élève peu à peu la température jusqu'à 300 et même 400°, et si l'on maintient ensuite le sel exposé pendant plusieurs heures d'abord à cette température, puis au

rouge faible, et enfin au rouge intense, on peut arriver à ce que, par cette calcination, l'arséniate ammoniaco-magnésien perde l'ammoniaque qu'il contient, sans qu'aucune trace d'arsenic se réduise et se volatilise, et à ce que, après la calcination, il reste pour résidu de l'arséniate de magnésie. On obtient précisément ainsi la quantité exacte d'arséniate de magnésie pur ($\text{As}^2\text{O}^7\text{Mg}^2$) que donne le calcul ». Mais il fait observer que si l'on chauffe trop fortement le précipité, les pertes peuvent être sensibles : « En élevant rapidement la température jusqu'au rouge intense, on n'obtient jamais plus de 95 0/0 et même 93 0/0 ; et si l'on élève la température tout de suite au rouge intense, on obtient seulement 88 0/0 ».

FRÉSÉNIUS indique : « On dépose autant que possible tout le précipité desséché sur un verre de montre : on humecte le filtre avec une solution de nitrate d'ammoniaque, on le dessèche, on le brûle avec précaution dans un creuset de porcelaine. Après refroidissement, on met l'arséniate dans le creuset, on chauffe d'abord au bain d'air vers 130° ou bien pendant deux heures sur un petit bain de sable chauffé avec une lampe à gaz ; on chauffe ensuite plus fortement pendant 1 ou 2 heures sur une plaque de fer chauffé à la lampe ; enfin on porte au rouge le précipité complètement débarrassé de son ammoniaque par cette élévation continue et graduelle de température ».

Comme on le voit, cette transformation est très longue, elle est pénible, et sujette à des erreurs.

Nulle part, les conditions exactes de durée de chauffe ni de température n'ont été précisées, et l'eussent-elles été que leur réalisation même à ces températures relativement hautes n'irait pas sans de grandes difficultés.

Quoiqu'il en soit, cette méthode, sujette à d'aussi nombreuses causes d'erreur dans toutes ses parties, longue et délicate, a longtemps été et est encore généralement considérée comme la méthode rigoureuse de dosage de l'arsenic. C'est sur les données qu'elle a fournies qu'ont été établies la composition et les formules de la plupart des composés arsenicaux que nous connaissons. Aussi, gardons lui le respect que l'on doit aux choses vénérables parce qu'elle furent utiles, et admirons surtout, et d'autant plus, l'habileté des savants qui surent tirer de cet instrument imparfait, le maximum de précision qu'il ne pouvait donner qu'entre les mains les plus expérimentées.

III. *Dosage à l'état d'arséniate de Bismuth.*

Le principe de cette méthode est ainsi indiqué par CARNOT : « En l'absence de phosphates, sulfates et chlorures, on peut précipiter et doser l'acide arsénique sous forme d'arséniate de Bismuth, AsO_4Bi . La précipitation peut même avoir lieu en présence de sels alcalino-terreux et de sels d'alumine, mais non pas de sels ferriques.

La dissolution est additionnée de $1/20$ de son volume d'acide azotique à 40° B, ou de $1/5$ de son volume d'acide à 36° B. On y verse alors une

dissolution azotique de nitrate de Bismuth contenant 7 gr. de nitrate de Bismuth, 10 gr. d'acide nitrique, et la quantité nécessaire d'eau pour faire 100 cc. On chauffe vers 100° pendant 1/2 heure. Il se forme un précipité blanc, cristallin, lourd, d'arséniate de Bismuth, qu'on lave par décantation, puis sur un filtre taré, d'abord avec de l'eau acidulée au 1/15 par l'acide azotique, puis de l'eau pure. On sèche à l'étuve à 100° et on pèse. L'arséniate desséché, répondant à la formule $\text{As}^2\text{O}^8\text{Bi}^2$, H^2O , renferme 21,067 0/0 d'arsenic, ou 32,303 0/0 de AsO^4H^2 . La pesée du précipité calciné donnerait moins d'exactitude à cause des pertes qui se produiraient au rouge par l'action réductrice du papier ».

Nous avons essayé cette méthode. Pour cela, nous avons fait une solution d'arséniate de soude officinal, $\text{AsO}^4\text{Na}^2\text{H}$, $7\text{H}^2\text{O}$, qui contient 24,04 0/0 d'arsenic. Notre solution contenait exactement 4,0068 0/0 d'arséniate de soude, c'est-à-dire que 10 cc., contenant 0,40068 d'arséniate, correspondait à 0,09631 d'arsenic.

Nous avons d'abord étudié l'influence possible de la dilution de la liqueur sur la précipitation de l'arséniate de bismuth, et pour cela institué les essais suivants :

	1	2	3	TÉMOIN
Sol. d'arséniate de soude.	10	10	10	0
Eau distillée	40	90	140	50
NO ³ H (1/20 du vol.)	2,5	5	7,5	2,5
Réactif	10	10	10	10
Précipité obtenu	0,4550	0,4503	0,4533	0
As trouvé	0,09586	0,09488	0,09552	0
Erreur absolue	-0,00045	-0,00143	-0,00079	

Conclusion : La dilution de la liqueur est sans influence sur la précipitation de l'arséniate de Bismuth.

Nous avons ensuite recherché l'influence de l'acidité de la liqueur, effectuant une seconde série d'essais :

	1	2	3	4	5
Sol. d'arséniate de soude	10	10	10	10	10
Eau distillée	40	40	40	40	40
NO ³ H	1,25	2,5	5	7,5	10
Rapport $\frac{\text{volume d'acide}}{\text{volume primitif}}$	$\frac{2,5}{100}$	$\frac{5}{100}$	$\frac{10}{100}$	$\frac{15}{100}$	$\frac{20}{100}$
Réactif	40	10	10	10	10
Précipité obtenu	0,4392	0,4550	0,4200	0,3421	0,1882
As trouvé	0,09252	0,09586	0,08848	0,07207	0,03964
Erreur	-0,00379	-0,00045	-0,00783	-0,02424	-0,05667

Nous voyons ici que l'acidité a une influence capitale, un excès d'acide ayant pour effet d'entraver la précipitation de l'arséniate de bismuth ; nous

avons même constaté que, par addition d'un excès suffisant, on pouvait arriver à redissoudre le précipité déjà formé. Il est donc essentiel pour obtenir une précipitation convenable, de ne pas dépasser l'acidité prescrite dans la technique que nous avons rapportée.

L'essai n° 1 du premier tableau (ou n° 2 du second tableau) montre que les résultats obtenus par cette méthode sont très satisfaisants.

Dans le cas d'un composé organique, l'arsenic doit évidemment être au préalable amené à l'état d'acide arsénique, et, dans ce but, nous faisons usage, pour la minéralisation, d'un mélange sulfonitrique. Or, la liqueur obtenue contient une énorme proportion de sulfates, en présence desquels la méthode n'est plus applicable. Pour nous en débarrasser, nous avons précipité l'acide arsénique sous forme d'arséniate ammoniaco-magnésien, lavé le précipité à l'eau ammoniacale jusqu'à élimination de l'acide sulfurique, entraîné ce précipité par un jet de pissette, nous l'avons enfin dissous par la quantité strictement nécessaire d'acide nitrique ajouté en présence d'un indicateur ; sur cette solution azotique faiblement acide, nous avons alors appliqué la technique indiquée.

La méthode était ainsi combinée avec la méthode précédente. Faisant appel à la précipitation des arséniates ammoniaco-magnésiens, cette combinaison conserve tous les inconvénients et toutes les causes d'erreurs qui y sont inhérents et que nous avons signalés, et dans les deux cas les résultats

sont comparables. Mais elle a le grand avantage de supprimer la longue et délicate transformation en pyroarséniate de magnésie, qu'elle remplace par une manipulation facile et rapide. Aussi, quand cette précipitation peut être obtenue d'une manière satisfaisante; cette modification pourra-t-elle être de quelque utilité.

IV. *Dosage à l'état d'arséniate triargentique.*

Cette méthode toute récente (DESBOURDEAUX. Bull. Sc. Pharm. 27. [1920] p. 363), outre sa grande exactitude, présente le grand avantage sur les autres méthodes de précipitation actuellement connues, d'être applicable en présence de fortes proportions de sels étrangers, ce qui est presque toujours le cas dans les produits de destruction des matières organiques. Sa grande sensibilité a permis à l'auteur de faire une étude critique approfondie des autres méthodes de dosage de l'arsenic et principalement de l'une de celles que nous venons de décrire, le dosage à l'état d'arséniate ammoniacomagnésien.

L'arséniate d'argent est insoluble dans l'eau : cette insolubilité n'est complète qu'en présence d'un grand excès de nitrate d'argent (pour le cas de l'existence de sels ammoniacaux, dans la solution desquels il est légèrement soluble), et que dans une liqueur rigoureusement neutre.

C'est cette neutralisation exacte de la liqueur qui est la base de la méthode. Les essais de l'auteur ont montré que l'arséniate d'argent, en se

précipitant, entraîne les indicateurs colorés qu'on avait pu introduire dans la liqueur : on est donc amené à vérifier la neutralisation par des touches sur du papier de tournesol sensible, et cette neutralisation doit être considérée comme terminée quand la touche, au moment du contact, n'amène plus « qu'un changement de teinte du papier à peine sensible vers le rouge ». C'est là le point délicat et le point important de la technique.

Il convient, d'autre part, d'éliminer les chlorures le chlorure d'argent n'étant pas rigoureusement insoluble en présence de sels ammoniacaux, et la partie soluble étant entraînée par la précipitation de l'arséniate d'argent, ce qui amène une surcharge. Il convient également d'éliminer les sulfates, la précipitation de l'arséniate d'argent entraînant toujours aussi du sulfate d'argent. Aussi, il est nécessaire, pour avoir un précipité pur, de recourir à 2 précipitations successives de l'arséniate d'argent.

La liqueur, acidifiée par l'acide nitrique, est additionnée de nitrate d'argent en quantité correspondant aux chlorures, à l'acide arsénique, et à un excès destiné à assurer la précipitation complète en présence des sels étrangers. On neutralise par l'ammoniaque. On filtre, et on lave le précipité à une solution de nitrate d'argent.

Ce précipité impur et le filtre sont traités par une solution azotique de nitrate de baryum qui d'une part dissout l'arséniate d'argent, d'autre part précipite les sulfates entraînés. On sépare par fil-

tration du chlorure d'argent et du sulfate de baryte insolubles, qu'on lave avec une solution nitrique de nitrate de baryum et de nitrate d'argent. On a ainsi une liqueur exempte de chlorures et de sulfates et contenant un excès de nitrate d'argent. On neutralise par l'ammoniaque : on obtient un précipité pur d'arséniate d'argent, qu'on recueille sur un creuset d'alundum taré, qu'on lave avec une solution de nitrate d'argent, puis avec de l'eau distillée, qu'on sèche à 150°, puis qu'on porte deux heures au four électrique chauffé à 400°. On laisse refroidir, on pèse.

B. METHODES VOLUMETRIQUES DE DOSAGE DE L'ARSENIC

Nous ne citerons que pour mémoire la méthode à l'acétate d'urane qui, si elle est d'un usage courant et commode pour le dosage des phosphates, n'est qu'exceptionnellement et très rarement employée dans le cas des arséniates.

Les autres méthodes volumétriques peuvent être classées de la façon suivante :

I. Méthodes acidimétriques. Méthode de MORGAN.

II. Méthodes iodométriques.

a) Dosage à l'état d'acide arsénique par évaluation de l'iode libéré de l'iodure de potassium en milieu acide.

1° Méthode de LEHMANN modifiée.

2° Méthode de la pharmacopée allemande.

b) Dosage à l'état d'acide arsénieux par l'iode en solution titrée.

1^o Méthode de FLEURY.

2^o Méthode d'EWINS.

L'exposé de chacune de ces méthodes comprend deux parties :

— Minéralisation de la matière.

— Dosage de l'arsenic libéré sous une forme minérale.

I. Méthode acidimétrique

MÉTHODE DE MORGAN

(*Little Caen et Morgan. Chem. Soc. Trans.* 95 [1909]. 1478).

1^o *Minéralisation.* — Dans un creuset de nickel, on mêle la matière finement pulvérisée avec un mélange à parties égales de bioxyde de sodium et de carbonate de soude sec. On recouvre d'une certaine quantité de ce mélange oxydant. On chauffe, d'abord avec précaution, puis plus fortement pendant 15 minutes, puis, la fusion étant obtenue, on maintient la chauffe pendant 5 minutes. On laisse refroidir la masse. On la dissout dans l'eau ; l'arsénic se trouve, dans la liqueur, à l'état d'arséniate.

2^o *Dosage de l'acide arsénique libéré.* — On acidule la solution obtenue par de l'acide sulfurique 10 fois normal. On ajoute alors de l'iodure de potassium qui réduit l'acide arsénique en acide arsénieux, cependant que l'iode correspondant est libéré. On concentre la liqueur au bain marie, et

on ajoute quelques gouttes d'acide sulfureux dilué pour éliminer l'iode mis en liberté.

On dilue la liqueur avec beaucoup d'eau chaude. On précipite à l'hydrogène sulfuré. On recueille et on lave le précipité.

On le dissout dans une solution de soude demi-normale, et on l'oxyde par l'eau oxygénée dont on détruit l'excès par ébullition. On acidule par $\text{So}^4 \text{H}^2$, puis on alcalinise par l'ammoniaque. On ajoute alors de la mixture magnésienne, puis, après agitation, de l'ammoniaque en quantité équivalent au $1/3$ du volume primitif.

On recueille le précipité d'arséniate ammoniacomagnésien, on le lave à l'eau ammoniacale, puis — et c'est là la caractéristique du procédé, — à l'alcool à 95° , jusqu'à élimination de l'ammoniaque (neutralité de l'alcool de lavage).

On entraîne le précipité ainsi lavé par un jet de pissette, et on le titre par l'acide chlorhydrique demi-normal en présence d'hélianthine.

$$1 \text{ cc. HCl } \frac{\text{N}}{2} = 0,01875 \text{ As.}$$

3^o *Critique de la méthode.* — A l'expérience, cette méthode ne nous a pas donnés les résultats désirés. Les erreurs constatées tiennent à plusieurs causes.

a) L'auteur indique qu'en conduisant la minéralisation avec précaution, selon ses données, il ne se produit aucune fumée, aucune projection, aucune perte. Opérant dans un creuset de nickel,

les erreurs pouvaient en effet, et à juste titre, être rapportées à d'autres causes postérieures dans la marche de l'analyse. Ayant un jour employé un creuset en porcelaine, après avoir conduit la fusion très prudemment, nous avons remarqué, en soulevant le couvercle du creuset, que celui-ci était recouvert d'un enduit brun d'arsenic métalloïdique ayant échappé à l'oxydation. Cette observation fut renouvelée à plusieurs reprises. La minéralisation était donc défectueuse, tout l'arsenic mis en œuvre n'était pas transformé en acide arsénique.

b) Pour l'oxydation du sulfure d'arsenic en acide arsénique, l'auteur emploie l'eau oxygénée. Dans ces conditions, les résultats obtenus furent les plus fantaisistes. L'eau oxygénée employée ayant été examinée, il fut constaté qu'elle renfermait une forte proportion de phosphates ; plusieurs échantillons présentaient la même impureté, due au phosphate de soude introduit par les fabricants pour stabiliser l'eau oxygénée (CARRÉ, Précis de chimie industrielle).

c) L'auteur précipite ensuite l'acide arsénique à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien. Or, nous l'avons vu, cette précipitation en présence d'une quantité un peu plus notable de sels, et c'est ici le cas, n'est jamais parfaite. Le précipité obtenu ne représente pas la totalité de l'arsenic contenu dans la liqueur, et d'autre part, il est souvent souillé d'un précipité amorphe et floconneux de magnésie hydratée ; dans ces conditions, le dosage acidimétrique qui fait suite ne peut qu'être entaché d'erreur.

d) L'auteur indique comme solution titrée acide l'acide chlorhydrique demi-normal. Or 1 division de la burette, soit 0 cc. 1, correspond ainsi à 0,001875 d'arsenic, ce qui fait, si l'on a opéré sur 0,20 de matière, une erreur de 0,9375, soit près de 1 unité sur le pourcentage en arsenic.

Si on a recours à un acide déci-normal, l'approximation qui devient de 0,2 environ, est encore beaucoup trop grande.

4^o Modifications apportées.

a) Nous avons eu recours à une minéralisation par un mélange sulfé-nitrique. Après plusieurs essais, nous nous sommes arrêtés à la technique suivante :

Dans un matras de Kjeldahl, on introduit 0,20 à 0,30 de substance, 10 cc. d'acide sulfurique concentré, 5 cc. d'acide nitrique concentré, et on porte à l'ébullition : en 30 à 45 minutes, le produit est décoloré. Dans le but d'assurer la peroxydation de l'arsenic, on laisse refroidir, on ajoute à nouveau 5 cc. d'acide nitrique, et on porte encore 1/2 heure à l'ébullition. Dans ces conditions on a une solution parfaitement incolore et contenant tout notre arsenic à l'état d'acide arsénique.

b) Devant la difficulté de se procurer de l'eau oxygénée exempte de phosphates, nous avons eu recours à la modification de MAILLARD (Bull. Soc. Chim. **25** [1919]. 192), qui évapore au bain marie la solution alcaline de sulfure d'arsenic, et l'oxyde par le mélange nitro-sulfurique ; dans ces condi-

tions, et d'après l'auteur lui-même, il faut de 3 à 4 heures pour effectuer cette oxydation : de ce fait, la méthode déjà longue, est encore singulièrement allongée.

c) Dans notre cas particulier, nous pouvons nous dispenser du passage de l'hydrogène sulfuré, destiné à isoler l'arsenic.

La solution sulfurique provenant de la minéralisation est versée lentement et en refroidissant dans 50 c.c. d'eau, neutralisée de même par la soude, réacidulée, et alcalinisée à l'ammoniaque. On précipite alors l'arsenic à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien, et l'on termine le dosage comme il a été dit plus haut en opérant le titrage par l'acide chlorhydrique décimal.

Pour neutraliser l'acide sulfurique mis en œuvre nous employons la soude et non l'ammoniaque : c'est que l'arséniate ammoniaco-magnésien étant comme on le sait, un peu soluble dans les sels ammoniacaux, nous avons voulu éviter la formation d'une trop grande proportion de ceux-ci.

5° *Conclusion.* — Dans certains cas favorables, nous avons obtenu les résultats suivants :

Matière (acide arsénique)			As o/o	
			Trouvé	Calculé
0,3022	n = 27,8		34,49	34,56
0,2995	26,9		33,68	34,56
0,3015	26,9		33,45	34,56

Mais, et nous insistons sur ce point, ces chiffres furent exceptionnels ; dans la généralité des cas les résultats étaient beaucoup moins satisfaisants en raison principalement de la cause d'erreur qui

n'avait pu être éliminée et qui était considérable, l'imperfection de la précipitation de l'arséniate ammoniaco-magnésien.

Aussi, nous avons abandonné cette méthode, dont les résultats ne peuvent pas être tenus pour certains.

II. Méthodes iodométriques

a) *DOSAGE A L'ETAT D'ACIDE ARSENIQUE PAR EVALUATION DE L'IODE LIBERE DE L'IODURE DE POTASSIUM EN MILIEU ACIDE.*

1^o Méthode de Lehmann modifiée

(Journ. of. the Chem. Soc. n^o 683. Sept. 1919).

1^o *Minéralisation.* — La matière organique est détruite par le permanganate de potasse et l'acide sulfurique. L'excès de permanganate est détruit par l'eau oxygénée. L'excès d'eau oxygénée est à son tour éliminé d'abord par ébullition, puis par quelques gouttes de permanganate. La liqueur est finalement décolorée par une solution diluée d'acide oxalique.

2^o *Dosage.* — Après refroidissement, on ajoute de l'iodure de potassium : l'acide iodhydrique libéré par SO_4H^2 est oxydé par l'acide arsénique avec mise en liberté de l'iode, qui est titrée à l'hypo-sulfite.

On fait en même temps une expérience témoin, et la première lecture est corrigée en conséquence.

2^o Méthode de la Pharmacopée allemande

Cette méthode ne diffère de la précédente que par le mode de minéralisation qui est assurée par un mélange sulfonitrique.

Le dosage de l'acide arsénique libéré se fait selon les mêmes principes.

b) *DOSAGE A L'ETAT D'ACIDE ARSENIEUX
PAR L'IODE EN SOLUTION TITREE.*

1^o Méthode de Fleury

(Journ. Pharm. et Chim. [16 mai 1920]. p. 385).

Comme dans les deux méthodes précédentes, l'acide arsénique est d'abord réduit en acide arsénieux, par l'action de l'acide iodhydrique sous forme d'iodure de potassium en milieu acide. Mais tandis que dans ces méthodes, on évalue l'arsenic d'après la quantité d'iode libérée dans l'oxydation de l'acide iodhydrique par l'acide arsénique, Fleury dose directement l'acide arsénieux provenant de cette réduction par une solution d'iode titrée en milieu alcalinisé par le bicarbonate de soude, alcalin sans action sur elle. Il résulte en effet de ses travaux que, en évaluant l'arsenic d'après la quantité d'iode libérée, on obtient toujours un chiffre un peu fort, par suite de l'oxydation de HI par l'oxygène dissous dans la liqueur.

Des travaux antérieurs lui avaient, d'autre part, également montré l'effet de l'addition de doses croissantes d'iodure dans l'action de l'acide iodhydrique sur l'acide arsénique : l'équilibre est déplacé dans le sens d'une réduction de plus en plus avancée de l'acide arsénique ; une dose suffisante devait donc permettre d'arriver à une réduction totale en acide arsénieux.

A la suite d'une série d'essais, il put fixer les

proportions d'iodure et d'acide convenables pour avoir une réduction totale et rapide, et instituer une méthode dont il a donné la technique exacte (loc. cit.).

L'arsenic étant à l'état d'arséniate en solution de concentration convenable, la liqueur est additionnée d'acide chlorhydrique, portée au bain-marie, additionnée d'iodure de potassium, et chauffée encore quelque temps. On élimine l'iode libérée par une solution d'hyposulfite de soude en quantité strictement nécessaire pour obtenir la décoloration. On alcalinise alors par le bicarbonate de soude, et on titre par une solution d'iode décimale l'acide arsénieux produit.

Tout récemment, KOHN-ABREST (C. R. 171. [6 déc. 1920]. 1179) a appliqué cette méthode à l'analyse des composés organiques, en utilisant comme mode de minéralisation la calcination au four à moufle électrique en présence de magnésie calcinée légère et de nitrate de magnésie. Cette technique, qui est rapide, a été essayée par M. le Professeur MOREL au cours d'études d'un autre ordre, et lui a donné d'excellents résultats.

2^o Méthode d'Ewins

(Chem. Soc. Trans. 109 [1916] 1355)

1^o *Minéralisation*. — La minéralisation est effectuée par l'acide sulfurique en présence d'amidon ; le point d'ébullition du produit est élevé par l'addition de sulfate de potasse. Dans ces conditions, la liqueur est décolorée en 4 heures en-

viron, et l'arsenic s'y trouve à l'état d'acide arsénieux.

2° *Dosage.* — Le dosage est effectué, après neutralisation et alcalinisation par un alcalin n'agissant pas sur l'iode, comme le bicarbonate de soude, par une solution d'iode normale au 1/20, en présence d'empois d'amidon.

3° *Critique de la méthode.* — Cette méthode présente sur les précédentes un premier avantage, qui nous a frappés tout d'abord : son extrême simplicité. Dès la première opération, en effet, l'arsenic nous est livré sous la forme sous laquelle nous le doserons.

En second lieu — et cette qualité appartient aussi à la méthode précédente — l'arsenic est évalué d'après le dosage direct du composé qui le contient, l'anhydride arsénieux, et ce dosage est extrêmement facile.

Le dosage étant ramené à des opérations simples et en nombre restreint, on pouvait, à priori, espérer que les résultats seraient satisfaisants. Mais seule, l'expérience — si, par un dernier scrupule, on ne voulait pas faire état des chiffres fournis par l'auteur, — pouvait nous fixer sur ce point. Les résultats obtenus ont été les suivants : (la matière était de l'acide arsanilique contenant 0,198 % d'eau, et par conséquent 34,49 % d'arsenic) :

Matière :	0,2030	n = 37,5	As % 34,32	Calculé 34,49
	0,2104	39, c.c.	34,75	34,49

Ces chiffres sont satisfaisants. Pour suivre la marche de nos expériences, nous avons donc adopté cette méthode simple et exacte. Aussi, nous donnerons, dans le détail, la technique suivie :

4^o *Technique*. — Dans un Kjeldahl à long col d'environ 300 c.c., on introduit 0 gr. 10 à 0 gr. 20 de substance ; on ajoute 10 gr. de sulfate de potasse et 0 gr. 20 à 0 gr. 30 d'amidon. Par un peu d'eau, on entraîne toutes les particules adhérentes aux parois du ballon. On ajoute avec précaution 20 c.c. d'acide sulfurique concentré, et on chauffe sur un Bunsen. Dès que la masse commence à mousser, on baisse la flamme jusqu'à ce que la mousse soit tombée. On ramène la flamme à son maximum, et on chauffe jusqu'à obtenir un liquide incolore ou jaune très pâle. Pendant la chauffe, on agite une ou deux fois pour faire descendre toute matière adhérente aux parois. Il faut environ 4 heures pour arriver au terme voulu, mais on peut, pendant ce temps, abandonner l'appareil sans crainte d'accident.

On laisse refroidir. On transvase la liqueur dans un matras à fond plat d'environ 350 c.c. et on ajoute à la burette de la soude (10 à 12 fois normale) jusqu'à alcalinité au tournesol.

Le tout est refroidi à environ 30 ou 40° et réacidulé par $\text{SO}_4 \text{H}^2$, puis alcalinisé à la burette par une solution saturée de bicarbonate de soude, dont on ajoute un excès de 5 à 10 c.c.

On ajoute 2 c.c. d'eau amidonnée à 1 % et on

titre l'anhydride arsénieux par une solution d'iode normale au vingtième. Vers la fin, il se produit une teinte violet rougeâtre qui disparaît par agitation. Le terme n'est atteint que par la coloration bleue foncée de l'iodure d'amidon, qui ne montre aucune tendance à disparaître par arrêt de l'opération.

$$1 \text{ c.c. } I \frac{N}{20} = 0,001875 \text{ As.}$$

CHAPITRE II

Préparation de l'acide arsanilique

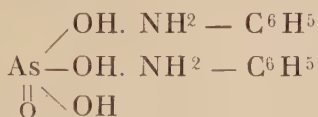
Il y a peu de temps que des techniques précises ont été publiées pour la préparation de ce composé. Si le principe même de la réaction était connu, les indications concernant la proportion des réactifs, les températures à mettre en œuvre, la durée de chauffe, étaient toujours plus ou moins vagues et plus ou moins incomplètes, et elles variaient selon les auteurs. La fabrication de ce produit était industrielle, réalisée par l'Union des Usines de produits chimiques de Charlottenbourg, qui en livrait au commerce le sel monosodique sous le nom d'Atoxyl. D'autres usines se sont occupées de cette question et ont préparé ce composé dont l'importance est considérable comme point de départ de la préparation de la plupart des composés arsenicaux aromatiques employés en thérapeutique. Depuis, plusieurs laboratoires se sont attachés à la mise au point de cette technique, et certains ont publié leurs résultats ; mais ceux-là mêmes reconnaissent encore que, actuellement « le procédé de fabrication le plus perfectionné de ce produit est tenu secret ». (KOBÉR et DAVIS. J. Am. Chem. Soc. [1919] 3. p. 451).

Beaucoup de chercheurs avaient recours, pour leurs études, à l'Atoxyl commercial, qu'il leur suffisait de décomposer par un acide : c'était assurément là un procédé commode et rapide mais onéreux. Nous avons tenté de fabriquer nous-même ce produit qui constitue la matière première de nos préparations, et dans ce but, nous avons été amenés à essayer quelques-unes des méthodes proposées par les auteurs.

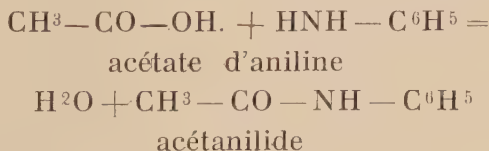
I. Réaction conduisant à l'obtention de l'acide arsanilique

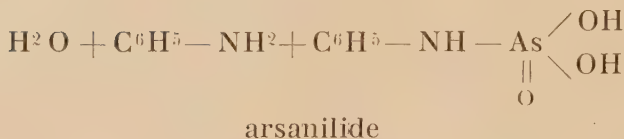
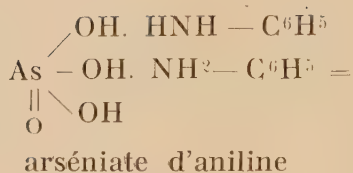
Réaction de Béchamp

Si l'on fait agir l'acide arsénique sur l'aniline, il se forme d'abord de l'arséniate d'aniline, dont la formule correspond à

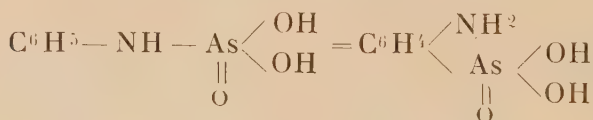


Par action de la chaleur, il se dégage de l'aniline, de l'eau, et il prend naissance un corps, auquel BÉCHAMP, qui l'a découvert (C.-R. **56** [1863]. 1172), et par analogie avec la réaction qui conduit à l'acétanilide, attribuait la formule de l'arsanilide

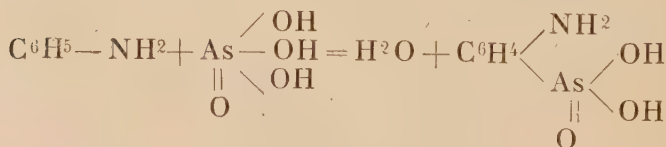




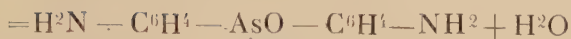
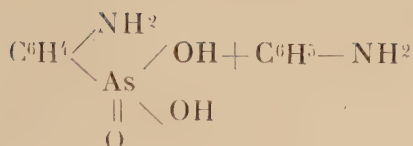
Plus tard, EHRLICH et BERTHEIM (Ber. 40 [1907] 3293) ont montré que le composé obtenu ne répondait pas à cette formule ; si l'arsanilide se forme, ce n'est que d'une façon transitoire, et comme si elle se transposait immédiatement, par une migration en para du reste arsinique, en acide para-amino-phényl-arsinique, qu'on appelle aussi acide arsanilique, par analogie avec l'acide sulfanilique qui est l'acide para-amino-benzène-sulfonique, et qui prend naissance de la même manière.



De sorte que la réaction finale serait :



On conçoit que cet acide arsanilique, à son tour, puisse réagir sur un excès d'aniline, et donner de même un acide arsinique secondaire selon la réaction :



Effectivement, cet acide secondaire découvert par BENDA (Ber. 41. [1908]. 1672), se forme toujours à côté de l'acide primaire, et en quantités variables selon les modalités de la préparation ; il constitue une impureté dont on doit chercher à empêcher la formation et à se débarrasser.

II. Technique de Béchamp

La publication de BÉCHAMP à ce sujet (C.-R. 56. [1863] 1172) est très sommaire ; il dit seulement : « Si on fait bouillir l'arséniate d'aniline (As O^5 , $2 \text{ C}^{12} \text{ H}^7 \text{ N}$, 3 HO) avec un grand excès d'aniline son acide n'est pas réduit, la solution ne se colore pas, il ne se forme pas une trace de fuchsine même à 190° . Mais l'arséniate cristallisé entre en fusion vers 140° . A 160° et même à 170° il se colore à peine. Il se dégage de l'aniline à 180° jusqu'à ce que le résidu ait sensiblement la composition de l'arséniate acide As O^5 , $\text{C}^{12} \text{ H}^7$, N , 3 HO , et ce sel réagissant alors sur lui-même vers 190 ou 200° fournit de l'eau, de l'acide arsénieux et une quantité de fuchsine, libre ou représentée par ses produits de décomposition proportionnée à celle de l'acide arsénieux formé.

L'arsénianilide est un produit constant de l'action de la chaleur sur l'arséniate d'aniline. Lors-

qu'on reprend par une dissolution de carbonate de soude, le produit de cette réaction, il se fait un dégagement d'acide carbonique; un dépôt visqueux, mélangé de matières colorantes et d'aniline; une dissolution faiblement alcaline et colorée en rouge pâle qui contient de l'acide arsénieux et le nouvel anilide. Si l'on concentre la liqueur sodique et qu'on la traite par un léger excès d'acide nitrique pur, il se dépose peu à peu un composé cristallin. Les cristaux sont colorés en rose et sous forme de paillettes. On le purifie par le charbon animal et recristallisation dans l'eau ou dans l'alcool ».

Dans cette note ne sont ainsi précisées ni les proportions des produits à mettre en œuvre, ni les durées de chauffe aux températures indiquées, ni la forme de l'appareil employé. Retenons cependant cette circonstance de la préparation : « un grand excès d'aniline ».

III. Technique d'Ehrlich et Bertheim

Nous ne rappelons qu'à titre documentaire la technique publiée par ERHLICH et BERTHEIM dans leur note sur la constitution du produit découvert par BÉCHAMP (Ber. 40 [1907]. 3295) : ils préparent en effet l'acide arsanilique à partir de son sel sodique commercial, ou Atoxyl, (fabriqué par l'Union des Usines de produits chimiques de Charlottenbourg), qu'ils décomposent par un acide.

155 gr. d'Atoxyl du commerce sont dissous à une douce chaleur dans 600 gr. d'eau et additionnés de 65 c.c. d'acide chlorhydrique ($d = 1,12$). Après

contact de plusieurs heures, le produit précipité est essoré, lavé à l'eau froide jusqu'à élimination de l'acide chlorhydrique, puis à l'alcool et l'éther, et séché à l'air. Le rendement est quantitatif.

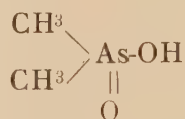
IV. Technique de Benda et Kahn

BENDA et KAHN (Ber. 41 [1908]. 1672) ont étudié la réaction de BÉCHAMP au point de vue de sa valeur comme réaction générale : à l'aniline, ils ont substitué d'autres bases aromatiques homologues et examiné les produits obtenus. Leurs travaux furent publiés à la suite de la publication, par les frères O. et R. ADLER (Ber 41. [1908]. 931) des travaux qu'ils poursuivaient eux-mêmes, au même moment, sur le même sujet. La seule technique qu'ils aient fournie est la marche générale suivie pour la préparation des homologues de l'acide arsanilique : c'est-à-dire que ses données sont nécessairement vagues, devant varier dans chacun des cas particuliers.

Voici ce qu'ils écrivent à ce sujet : « Un mélange d'acide arsénique et de base, en quantité moindre qu'il n'est nécessaire pour obtenir l'arséniate, est chauffé lentement à une température de 170-200°. Le produit de la réaction est alors repris par l'eau et alcalinisé, puis l'excès de base est distillée dans un courant de vapeur d'eau. La solution restante est filtrée après quelque temps d'attente, et neutralisée par l'acide chlorhydrique : l'acide se précipite.

Pour la purification, l'acide est dissous dans

suffisamment de soude pour que le tournesol soit faiblement bleui, et on laisse couler la solution alcaline dans l'alcool, où le sel sodique se précipite ». Nous ne trouvons donc encore aucune précision au sujet des proportions des réactifs, de la durée de chauffe, ni de la structure de l'appareil. Le véritable intérêt de la note de BENDA est qu'elle attire l'attention sur la présence constante dans les produits de la réaction, à côté des acides arsiniques primaires, d'acides secondaires, formés selon la réaction que nous avons précédemment indiquée. « Par action de l'acide arsénique sur l'aniline et ses homologues dont la position para n'est pas occupée, il se fait toujours en même temps un second produit dont la formation a été observée par BÉCHAMP ainsi que par les ADLER. Ces combinaisons sont mêlées aux acides arsaniliques et se laissent isoler lors de la purification de ces acides au sein de l'alcool mère du sel de sodium. L'analyse de ces substances permet de les considérer comme des acides arsiniques secondaires, construits sur le type de l'acide cacodylique



En résumé, nous retiendrons :

a) La mise en œuvre d'une quantité de base inférieure à celle qui serait nécessaire pour obtenir l'arséniate neutre, c'est-à-dire inférieure à 2 molécules d'aniline pour 1 molécule d'acide arsénique.

b) L'élimination de l'aniline en excès par entraînement à la vapeur d'eau.

c) La présence constante d'acide arsénique secondaire à côté des acides primaires, dans les conditions indiquées.

d) La nécessité, dans ces mêmes conditions de préparation, d'une purification du produit obtenu par précipitation de son sel monosodique par l'alcool.

V. Technique de Fichter et Ephraïm Elkind

Ces auteurs (Ber. 49. [1916]. 239), voulant étudier la réduction électrolytique de l'acide arsanilique, le préparent de la façon suivante : en de petits ballons, ils répartissent un mélange de 300 gr. d'aniline et de 142 gr. d'acide arsénique : ce qui correspond environ à 3 molécules d'aniline pour 1 d'acide arsénique ; le produit est chauffé pendant 12 heures à 150°. La température est ainsi maintenue inférieure à toutes celles que nous avons vues indiquées jusqu'ici, la chauffe étant par contre prolongée plus longtemps. Le produit reste liquide, on l'extraît avec de l'eau chaude, l'alcalinise, le débarrasse de l'aniline en excès par un courant de vapeur d'eau, on le filtre, et l'acidifie convenablement par l'acide chlorhydrique, ce qui précipite l'acide arsanilique.

Le rendement indiqué est de 40 gr.

VI. Technique de Morgan

Dans son livre récent, MORGAN (Organic compounds of Arsenic and antimony. [Londres. 1918].

p. 158) donne un peu plus de détails. Il met en œuvre un mélange de 186 gr. d'aniline (2 molécules et de 140 gr. d'acide arsénique (1 mol.).

« Chauffer doucement à 170-200° dans un vase muni d'un agitateur efficace. La température est maintenue à 190-200° pendant 1 à 2 heures. Le produit est mêlé avec de l'eau, alcalinisé, et l'excès de base distillé dans un courant de vapeur d'eau. Le résidu est filtré, concentré, neutralisé par l'acide chlorhydrique. L'acide arsanilique brut se sépare par refroidissement.

« On le dissout dans la soude aqueuse, jusqu'à faible alcalinité, la solution est bouillie avec du noir animal, filtrée, et versée dans l'alcool où le sel de sodium se sépare cristallisé. Le produit qui l'accompagne, l'acide para-amino-diphénylarsinique dont le sel de sodium est soluble dans l'alcool, reste en solution ».

En résumé :

a) Mise en œuvre d'une quantité de base correspondant à celle qui est nécessaire pour former l'arséniate neutre, soit 2 molécules d'aniline.

b) Élimination de l'excès de base par entraînement à la vapeur d'eau.

c) Présence, dans le produit de la préparation d'acide arsinique secondaire.

d) Nécessité de la purification du produit obtenu par précipitation de son sel monosodique par l'alcool.

VII. Technique de Kober et Dawis

Ces auteurs ont étudié (Journ. Am. Chem. Soc. 1919. 3. 451) la préparation de l'acide arsanilique en vue de sa transformation en Salvarsan suivant Ehrlich. Comme cette technique est celle qui, après essai des méthodes précédentes, nous a donné les meilleurs résultats, nous le décrirons en détail.

« Un litre d'acide arsénique brut (à 76 o/o) est chauffé dans un vase ouvert plongé dans un bain d'huile ou bain « crisco » à 120-140° pendant 12 à 15 heures. Par cette opération, la concentration de l'acide est poussée pratiquement à 100°.

« 1400 c.c. d'aniline sèche, refroidie à 0° ou plus bas dans un mélange réfrigérant, sont additionnés graduellement de l'acide arsénique également refroidi. On agite fortement, et l'on obtient un épaississement du mélange qui devient granulé. Il est ensuite finement broyé et mélangé à fond.

« 200 gr. de cette poudre, dont la composition est environ (aniline, $^3(\text{AsO}_4 \text{H}^3)^2$) sont chauffés à 160°, température à laquelle l'arséniate commence à fondre, dans une fiole Erlenmeyer au bain « crisco ». On agite la substance continuellement, et, quand elle est fondue, on applique sur la fiole un réfrigérant à reflux, on chauffe pendant 1 heure et demie à 160-170°, et ensuite pendant une heure encore à 180-185°.

« Après avoir laissé se refroidir un peu la substance, on ajoute 225 c.c. de lessive de soude six fois normale et 225 c.c. d'eau, ce qui dissout la

substance, et entraîne la séparation de l'aniline restée libre ».

En opérant ainsi, la dissolution est pénible ; le produit, fortement coloré, liquide à chaud, se solidifie par refroidissement en une masse très dure, adhérente aux parois du vase, très difficile à épuiser : après trois et même quatre jours de contact, la solution restait très incomplète. D'autre part, l'addition à la substance de 225 c.c. de soude et 225 c.c. d'eau, soit d'un volume de 450 c.c. nécessite l'emploi d'un Erlenmeyer de grande capacité, dans lequel le mélange d'acide arsénique et d'aniline ne forme qu'une couche de faible épaisseur, difficile à agiter. Aussi, pour cet épuisement, nous avons dû modifier quelque peu le mode opératoire : une partie de la soude est versée dans un grand mortier en porcelaine ; on y verse en mince filet et par petites portions, la substance encore liquide, en écrasant bien avec le pilon et en délayant le produit qui s'est solidifié. Avec le reste de la soude, on extrait le produit resté adhérent au vase, et on réunit ce liquide au premier. On dilue enfin avec la quantité d'eau prescrite. On obtient ainsi un liquide tenant en suspension de fines gouttelettes d'aniline fortement colorée en violet très foncé. Ce mode opératoire permet aussi l'emploi d'un Erlenmeyer plus petit, où l'agitation de la masse, qui est nécessaire pendant sa fusion pour éviter des surchauffes locales, peut être plus efficace.

Après refroidissement, la couche aqueuse est

soutirée au moyen d'en entonnoir à décantation ; est ensuite secouée avec 15 à 20 gr. de terre d'infusoires et filtrée à la trompe. Le filtrat clair est additionnée de 100 c.c. d'acide chlorhydrique six fois normal. Afin de constater si une quantité supplémentaire d'acide chlorhydrique ne donne pas de meilleur rendement, on fait des essais sur des fractions de 25 c.c. en les additionnant graduellement de 0,5 ; 1 et 2 c.c. du même acide chlorhydrique six fois normal ». Il est souvent nécessaire de prolonger l'échelle des essais et d'ajouter une quantité plus grande d'acide chlorhydrique. Par comparaison avec l'action de la liqueur sur le papier au rouge congo, nous avons reconnu que l'acidité convenable était atteinte dès que le virage au bleu de ce papier commençait à être perceptible : dans ces conditions, l'institution de cette série d'essais devient inutile, il suffit d'acidifier directement la liqueur en s'aidant de cet indicateur. « La solution tout entière se remplit en quelques instants de cristaux qui sont si serrés que le tout a l'air de s'être solidifié. Le rendement est d'environ 30 % du rendement théorique, tandis que le meilleur rendement obtenu jusqu'ici est de 10 % en moyenne.

« Après une heure ou plus de repos, le précipité, qui est pratiquement blanc et cristallin, est filtré à la trompe, gâché avec 200 c.c. d'eau, et à nouveau filtré. La substance, séchée par ventilation ou par quelque autre moyen est prête à subir les opérations subséquentes ou à être recristallisée.

« A cette fin, on fait une suspension de l'acide arsanilique dans l'eau, et on le dissout dans une petite quantité d'alcali. Après avoir ajouté de l'acide chlorhydrique ou sulfurique dilué jusqu'à ce qu'il se forme un léger précipité, on laisse en repos, on chauffe jusqu'à dissolution du précipité, on refroidit, on filtre à la trompe, et on précipite la substance complètement à l'acide.

« On peut aussi purifier l'acide arsanilique en le dissolvant dans un minimum d'eau chaude, en filtrant en présence des matières couramment employées pour l'absorption des colorants ou sans ces matières, et en laissant refroidir cette solution ».

VIII. Technique de Cheetam et Schmidt

Ces auteurs (Jour. Am. Chem. Soc. 42 [1920]. 828), contrairement aux principes énoncés par KOBER et DAWIS, et que nous verrons tout à l'heure, emploient un grand excès d'aniline, 5 molécules pour 1 molécule d'acide arsénique; contrairement à la plupart des auteurs précédents aussi, qui pensaient que la réaction nécessitait une température d'environ 180° (à l'exception de FICHTER et EPHRAIM ELKIND cependant, qui opèrent à 150°), ils ne dépassent pas une température de 150 à 160°, en augmentant la durée de la chauffe. Le rendement indiqué, qui est de 26 %, et moindre que celui de KOBER et DAWIS, qui est de 30 %; ils prétendent cependant leur méthode plus avantageuse, en raison de la récupération sous une forme utile de 90 % de l'aniline mise en œuvre,

qui peut ainsi servir dans une autre opération. Voici la technique qu'ils proposent :

« On place 47 gr. ($1/3$ de molécule) d'acide arsénique sec dans un flacon ; on ajoute 152 c.c. d'aniline ($5/3$ de molécule). On chauffe le mélange 12 heures dans un bain de paraffine porté à une température de $150-160^{\circ}$. Vers 110° , le mélange se solidifie, puis se liquéfie lentement, et reste liquide par la suite. Après chauffage, on verse le produit dans un flacon. On lave le ballon avec 200 c.c. d'eau chaude que l'on verse ensuite dans le flacon, puis avec 60 c.c. de soude six fois normale que l'on ajoute au produit refroidi à la température ordinaire. La totalité du liquide est versée alors dans une ampoule à décantation où il se sépare en deux couches : la couche supérieure est presque uniquement formée d'aniline, et l'on retrouve ainsi 90 % de l'aniline mise en œuvre.

« La couche inférieure, renfermant l'arsanilate de sodium est filtrée à travers une couche de terre d'infusoires, le filtrat limpide est additionné de 50 c.c. d'acide chlorhydrique 6 fois normal : par repos, l'acide arsanilique cristallise. Il est recueilli et recristallisé dans l'eau chaude après traitement au noir animal. Le rendement en produit sec, recristallisé, est de 26 % ».

Cette technique est en somme une reprise de celle de Fichter et Ephraïm Elkind que nous avons rapportée plus haut : même température, même durée de chauffe ; ses auteurs ont seulement augmenté l'excès de l'aniline mise en œuvre, la portant de

3 à 5 molécules pour 1 molécule d'acide arsénique.

Matières premières employées :

Aniline séchée sur le chlorure de calcium et fraîchement rectifiée.

Acide arsénique : préparé par oxydation de l'acide arsénieux par l'acide azotique, évaporation de la solution à feu nu jusqu'à ce que le liquide atteigne une température de 160°, puis évaporation à sec dans un four électrique à 120° ; on peut également user d'une solution aqueuse d'acide arsénique sec, ou de l'acide siphureux à 76 % du commerce, qu'on dessèche en suivant les mêmes indications.

IX. Discussion générale de ces méthodes

En passant en revue les différentes techniques que nous avons rapportées, les divergences fondamentales qu'on peut relever ont trait, soit aux proportions d'acide arsénique et d'aniline, soit aux conditions de la chauffe, généralement indiquées de la façon la plus vague d'ailleurs. Ainsi, BÉCHAMP additionne son arséniate d'aniline d'un « grand excès d'aniline » : à une molécule d'acide arsénique correspondent ainsi plus de deux molécules d'aniline. BENDA et KAHN emploient au contraire moins de deux molécules ; MORGAN, enfin, met en œuvre exactement deux molécules, ce qui correspond à la formation de l'arséniate neutre d'aniline.

En ce qui concerne le chauffage, les uns comme les autres atteignent la température de 200°, mais

BÉCHAMP ne dit rien de la durée de chauffe, BENDA et KAHN indiquent seulement qu'ils chauffent lentement à 170-200°, MORGAN seul, précise que la température est maintenue deux heures à 190-200°.

Dans ces conditions, tous sont obligés de purifier finalement leur produit par précipitation de son sel de sodium par l'alcool fort.

Enfin, s'écartant résolument de ces chercheurs, FICHTER et EPHRAIM ELKIND, puis CHEETAM et SCHMIDT reviennent au grand excès d'aniline utilisé par BÉCHAMP, mais ne dépassent pas la température de 150-160°.

KOBER et DAWIS, ayant repris les expériences antérieurement publiées, sont arrivés à cette conclusion : « En passant soigneusement en revue la littérature du sujet, nous avons trouvé que, jusqu'à présent, on avait commis une erreur en employant un excès d'aniline, en chauffant trop fort le mélange, ou en faisant l'un et l'autre ». Il convient cependant de noter que ces auteurs semblent avoir ignoré la publication de FICHTER et EPHRAIM ELKIND, pourtant antérieure à leurs travaux, qui ne figure nulle part dans la bibliographie qu'ils ont indiquée. « Après une série d'essais au cours desquels nous avons varié un facteur après l'autre, nous avons pu établir que l'acide secondaire ne se forme pas en quantités appréciables quand on chauffe moins de deux molécules d'aniline avec une molécule d'acide arsénique. Nous avons trouvé également que l'on peut opérer avec un mélange de deux molécules d'aniline et une molécule d'acide

arsénique, à condition que la température ne monte pas au-dessus de 180°. Il semble qu'en dessous de cette température, la seconde molécule d'aniline n'entre pas en action ». Cette méthode fournit ainsi, du premier coup, un article arsénique suffisamment exempt d'acide secondaire pour pour qu'il soit inutile d'avoir recours à la précipitation par l'alcool de son sel de sodium.

Ces mêmes auteurs attirent enfin l'attention sur l'influence de l'humidité sur les résultats de la préparation. « Il semble, disent-ils, qu'il soit nécessaire, dans la synthèse de l'acide arsénique, d'opérer dès le début avec des matières anhydres, tandis que dans la préparation de l'acide secondaire, l'humidité est rapidement éliminée par l'aération. Il est par conséquent important d'examiner sous quelle forme l'acide arsénique doit être employé ». Nous pensons également que cet examen est de la première importance. Nous pensons même que, dans l'état actuel des choses, c'est un point sur lequel doit se porter l'attention des chercheurs, et qui doit être fixé au même titre que l'un quelconque des autres facteurs en vue de la mise au point d'une préparation d'acide arsénique. Jusque là, les auteurs se sont en effet contentés de dire : on prend de l'acide arsénique, sans spécifier sous quelle forme ni à quelle concentration. KOBER et DAVIS ont indiqué qu'ils prenaient le produit de dessiccation de l'acide arsénique sirupeux à 120-140° pendant 12 à 15 heures. Nous estimons que, pour arriver à une méthode certaine, pouvant don-

en acide arsanilique des rendements constants, il faut d'abord opérer avec un acide arsénique de composition déterminée, fixée par l'analyse.

On sait en effet que l'anhydride arsénique est susceptible de donner plusieurs hydrates différents, susceptibles eux-mêmes d'intervenir de manières différentes dans une réaction où le facteur eau est à considérer. LEBEAU, à l'article « Arsenic » dans le traité de chimie minérale de MOISSAN, dit en parlant d'Auger, qui s'est occupé de la question de l'hydratation de l'anhydride arsénique (C. R. 134 [1902]. 1059), qu'« il résulte de ses recherches que, des hydrates antérieurement décrits, seuls existeraient l'hydrate $(AsO^4H^3)^2, H^2O$ qui se sépare à l'état cristallisé des solutions d'acide arsénique, et $As^4O^{13}H^6$, ou $(AsO^4H^3), ^2As^2O^5$, qui se produit dans la dessiccation du précédent à une température qui, selon JOLY, est de 110° , et, selon AUGER, de 63° ». Sans même tenir compte des autres hydrates décrits par ailleurs, on peut juger, par cette seule divergence de températures, de l'imprécision des données que l'on peut avoir sur la composition de l'acide mis en œuvre. On conçoit que, en opérant seulement comme il est prescrit dans la technique ci-dessus exposée, on ne puisse prétendre à une constance de teneur en As^2O^5 , même approchée. Il conviendrait d'instituer une série d'essais, avec des échantillons d'acides arséniques desséchés dans ces conditions variées et bien déterminées, et dont la composition fût, dans chacun des cas, fixé par l'analyse. C'est là, cro-

yons-nous, le point encore resté dans le vague, sur lequel doivent actuellement porter les recherches pour une application utile de la technique de KOBER et DAWIS.

Dans leurs travaux, qui sont le plus récemment publiés, CHEETAM et SCHMIDT ont certainement vu l'importance de cette constance de composition des matières premières : un paragraphe de leur note leur est spécialement consacré : sans aller toutefois jusqu'au contrôle par l'analyse, ils indiquent sur quels matériaux ils ont opéré, et la façon dont ils les ont traités au préalable pour les amener à la forme convenable pour être utilisés.

Quoi qu'il en soit, nous avons essayé l'une et l'autre de ces dernières méthodes : nous avons de notre mieux, suivi à la lettre les prescriptions qu'elles détaillent : dans aucun des cas, nous n'avons pu obtenir ni même approcher les rendements indiqués par les auteurs.

Nous avons, d'autre part, analysé les produits préparés ; voici les résultats que nous avons obtenus :

1^o Méthode KOBER et DAWIS :

Arsenic (Ewins) 33,35 %

Azote (Kjeldahl) 6,95

Chiffres qui correspondent environ à une proportion de 85 % d'acide primaire, et 15 % d'acide secondaire, qui contiennent respectivement en théorie :

Acide primaire : Arsenic 34,56 Azote 6,45

Acide secondaire : 25,65 9,65

2^o Méthode CHEETAM et SCHMIDT :

Arsenic n^o 1 : 33,39 n^o 2 : 33,34

Azote , , 6,93 6,86

ce qui correspond environ à une teneur de 85 % en acide primaire et de 15 % en acide secondaire pour le premier échantillon, et de 86 % et 14 % pour le second.

Contrairement à ce que disent les auteurs, il serait donc nécessaire encore de purifier le produit obtenu en précipitant son sel de sodium par l'alcool, si l'on veut obtenir de l'acide primaire exempt de secondaire.

CHAPITRE III

Préparation de l'acide para-diazo-phénylarsinique Diazotation de l'acide arsanilique

La diazotation de l'acide arsanilique fut pour la première fois réalisée par EHRLICH et BERTHEIM (Ber. 40. [1907]. 3293), lors de leur étude sur la constitution de l'Atoxyl. Les précédents auteurs avaient toujours, jusque là, considéré ce produit comme une anilide, c'est-à-dire un corps où une fonction amine était bloquée par un reste acide. EHRLICH et BERTHEIM eurent recours à cette réaction pour démontrer, au contraire, la présence dans la molécule, d'une fonction amine primaire libre : ils obtinrent ainsi un sel de diazoïque, en solution aqueuse qu'ils purent ensuite, à la manière des autres diazoïques, copuler avec des amines et des phénols pour produire des matières colorantes azoïques. D'autres auteurs comme BARROWCLIFF, PYMAN et REMFRY, puis NOELTING, réalisèrent d'autres copulations du même ordre.

On a beaucoup parlé de ces colorants dérivés de l'Atoxyl. Nous avons eu la curiosité de les préparer, et de faire avec eux quelques essais de teinture.

Nous avons pu, d'autre part, préparer ces sels diazoïques à l'état sec, les isoler et les analyser.

I. Diazotation de l'acide arsanilique en milieu aqueux

La diazotation se fait à la manière ordinaire par l'action d'une solution de nitrite de soude en milieu acide.

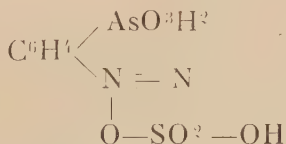
On dissout 2 gr. 17 d'acide arsanilique (1/100 de molécule) dans 100 cc. d'eau additionnés de 20 cc. d'acide sulfurique normal. On refroidit le tout par de l'eau glacée, et on laisse tomber lentement, et en agitant et en refroidissant constamment 10 cc. de solution normale de nitrite de soude.

On obtient ainsi une liqueur colorée en jaune cognac, qui contient le sulfate de diazoïque cherché.

II. Sels de l'acide para-phénylarsinique- diazonium isolés à l'état sec

Pour réaliser cette préparation, nous avons eu recours à la méthode décrite par KNÖVENHAGEL (Ber. 28. [1895]. 2.048), qui effectue la diazotation en milieu acide par le nitrite d'amyle au sein de l'alcool absolu.

1^o Sulfate de l'acide para-phénylarsinique- diazonium



33 gr. d'acide arsanilique sont mis en suspension dans un mélange de 200 cc. d'alcool absolu et de 30 gr. d'acide sulfurique à 66° B. La solution du sulfate de l'acide arsanilique est incomplète. On introduit le produit dans une baratte qu'on refroidit à + 10° environ, et, sans s'inquiéter de l'abondante cristallisation qui s'est formée, on ajoute par petites portions en agitant constamment, et refroidissant de façon à ce que la température intérieure ne dépasse pas 15°, un mélange de 25 gr. de nitrite d'amyle et 200 cc. d'alcool absolu. Le sulfate de diazonium, insoluble, se précipite.

Il est inutile, dans cette préparation, de chercher à parfaire la solution de l'acide arsanilique dans le mélange d'acide sulfurique et d'alcool absolu : malgré une addition de quantités importantes d'acide ou d'alcool, la solution reste incomplète. La diazotation, d'autre part, se fait d'une façon tout aussi satisfaisante en opérant avec les quantités que nous avons indiquées ; elle porte en effet, d'abord sur la proportion de sulfate dissoute dans l'alcool : le diazo formé se précipite ; la solution n'étant plus saturée, de nouvelles quantités de sulfate peuvent alors se dissoudre, sur lesquelles l'action se continuera et ainsi de suite. Dans ces conditions, on comprend que la réaction n'est pas instantanée et qu'il importe, le nitrite d'amyle étant entièrement ajouté, de continuer le barattage pendant 3/4 d'heure à une heure pour arriver à une diazotation intégrale de la substance mise en œuvre.

Ce produit est recueilli, essoré, lavé à l'alcool

absolu jusqu'à élimination de l'acide sulfurique, puis à l'éther anhydre, et séché sur la chaux vive dans la cloche à vide.

Le rendement est à peu de chose près le rendement théorique.

On obtient ainsi un produit coloré en jaune chamois, soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther, et possédant les propriétés ordinaires des sels de diazonium. Très altérable, un peu hygroscopique, il doit être parfaitement lavé à l'alcool et débarrassé de tout reste d'acidité due à l'acide sulfurique mis en œuvre pour sa préparation. En solution aqueuse, acidifiée et chauffée, il laisse dégager son azote diazoïque qui, entraîné dans un courant de gaz carbonique, peut être recueilli sur la potasse dans un nitromètre, et mesuré : c'est là un mode de dosage auquel nous avons eu recours pour l'azote labile contenu dans ce composé.

Nous avons ainsi obtenu :

Matière :	0,3100	
V :	24 cc.	4
t :	18°	
H :	756 ^{mm} ,	5
Azote o/o	9, 12	
Théorie pour $C^6H^7O^7N^2SAs$	9,52	o/o

Dosage de l'acide sulfurique. — Le produit a été dissous dans l'eau distillée, acidulé de quelques gouttes d'acide chlorhydrique, porté à ébullition, puis additionné de chlorure de baryum. Le préci-

pité a été recueilli, lavé, séché, calciné et pesé comme d'usage.

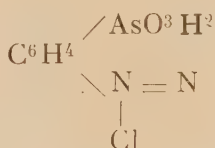
Matière	0,2581	
SO ⁴ Ba	0,2101	
SO ⁴ H	34,19 o/o	Théorie 33,33

Dosage de l'Arsenic (Ewins)

Matière	0,2234
---------	--------

N en I $\frac{N}{20} = 29$ cc.	As = 24,34 o/o	Théorie 25,51
--------------------------------	----------------	---------------

2° Chlorure de l'acide para-phénylarsinique-diazonium



11 gr. d'acide arsanilique sont mis en suspension dans 100 cc. d'alcool absolu. On y fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec jusqu'à réaction nettement acide : le produit se dissout. Après refroidissement à 5° environ, on ajoute peu à peu, en agitant et en continuant à refroidir, 8 gr. de nitrite d'amyle. Il apparaît un précipité qu'on sépare, lave à l'alcool absolu, puis à l'éther anhydre qu'on sèche enfin sur la chaux dans la cloche à vide.

La liqueur traitée par l'éther anhydre donne une seconde portion du sel de diazonium cherché.

On obtient un produit jaune brun clair, très hygroscopique, soluble dans l'eau, un peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther qui le précipite de

ses solutions. Les propriétés sont comparables à celles que nous avons indiquées pour le sulfate de diazonium.

Dosage de l'azote labile du groupe = N ≡ N

Matière	0,2251	
V	20°,4	
t	22°,5	
H	757,8	
Azote o/o	10,05	Calculé = 10,58

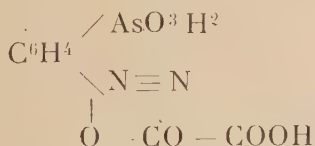
Dosage de l'acide chlorhydrique. — Le produit, dissous dans l'eau distillée, a été acidulé par quelques gouttes d'acide azotique, et additionné de nitrate d'argent. Le précipité de chlorure d'argent fut recueilli, lavé, et pesé comme d'ordinaire.

Matière	0,2802	
AgCl	0,1488	
HCl o/o	13,50	Théorie = 13,79

Dosage de l'Arsenic (Ewins)

Matière	0,3002	
N en I $\frac{N}{20}$ = 44 c.c. 5	As = 27,79 o/o	Théorie = 28,35.

3° *Oxalate de l'acide para-phénylarsinique diazonium*



On dissout environ 2 gr. d'acide oxalique an-

hydre dans 20 c.c. d'alcool absolu, et on ajoute 4 gr. d'acide arsanilique. La suspension est refroidie, et diazotée par 2 gr. de nitrite d'amyle ajoutés lentement, et en suivant les indications que nous avons données pour le sulfate de diazonium. Turbiner longuement.

La suspension doit être très finement faite. Dans ces conditions, la liqueur se colore en jaune orangé, et au fur et à mesure que la diazotation se poursuit et que le diazo peu soluble se précipite de nouvelles portions d'acide arsanilique se dissolvent et sont diazotées.

Le précipité est recueilli, essoré, lavé à l'alcool, puis à l'éther anhydride, et séché sur la chaux dans la cloche à vide.

La liqueur, additionnée d'un égal volume d'éther anhydre, laisse déposer une seconde portion d'oxalate de diazonium.

Le produit, ainsi préparé, présente une coloration ocre. Il possède des propriétés en tous points analogues à celles des deux précédents composés.

Dosage de l'azote labile du groupe $=\text{N} \equiv \text{N}$

Matière	0,3372	
V	24 c.c. 6	
t	20°	
H	754,6	
Azote o/o	8,28	Calculé = 8,80

Dosage de l'acide oxalique. — Le produit, dissous dans l'eau, a été acidulé par quelques gouttes d'acide acétique, porté à l'ébullition quelques ins-

tants, et précipité par une solution de chlorure de calcium. Le précipité d'oxalate de chaux a été recueilli, lavé, séché et calciné. Le produit résultant, mélange de chaux et de carbonate de chaux, a été traité avec précaution à deux reprises par quelques gouttes d'une solution de sulfate d'ammoniaque, évaporé à sec, et calciné. Le SO^4Ca ainsi produit a été pesé.

Matière	0,4998	
SO^4Ca	0,2204	
Acide oxalique o/o	29,18	Théorie = 28,30

Dosage de l'arsenic (Ewins)

Matière	0,2998	
N en I $\frac{\text{N}}{20} = 36 \text{ c.c. } 4 \text{ As}$	22,80	Théorie = 23,58

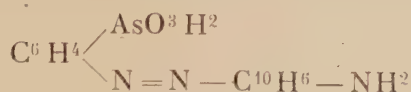
CHAPITRE IV

Matières colorantes dérivées de l'acide para-diazo-phénylarsinique

L'acide para-diazo-phénylarsinique peut, comme les autres diazoïques, être copulé avec les composés les plus variés, bases aromatiques, phénols, et leurs produits de substitution, pour donner naissance à des matières colorantes azoïques. Selon l'espèce des composés, cette copulation se fait en milieu acide, neutre, ou alcalin. Les matières colorantes formées se précipitent spontanément, ou peuvent l'être par acidification, ou par saturation de la liqueur par des sels métalliques. Beaucoup sont solubles dans les acides forts, mais tous même ceux qui sont préparés avec des composés purement basiques comme la *b* naphtylamine, se dissolvent dans les alcalis par suite de la présence du reste arsinique dans la molécule, et forment des sels alcalins qui peuvent être isolés.

Ces matières colorantes ont été préparées et décrites les unes par EHRlich et BERTHEIM, les autre par BARROWCLIFF, PYMAN et REMFRY, d'autres enfin par NOELTING. Nous avons nous-mêmes reproduit quelques-unes de ces transformations, que nous allons rapporter. Nous avons, d'autre part, réalisé la préparation d'un nouveau colorant par copulation du diazoïque étudié avec la résorcine.

I. Acide phénylarsinique-azo-*b* naphtylamine

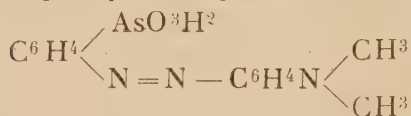


Ce colorant a été préparé par EHRlich et BERTHEIM (Ber. 40. [1907]. 3297) dans leur étude sur la constitution de l'Atoxyl.

Nous avons pris 2 gr. 17 d'acide arsanilique, qui ont été dissous dans 50 c.c. d'eau acidulés par 20 c.c. d'acide chlorhydrique normal. Cette solution refroidie a été diazotée par 10 c.c. de solution normale de nitrite de soude, puis additionnée d'une solution de 1 gr. 4 de *b* naphtylamine dans 10 c.c. d'acide chlorhydrique normal. Après contact, le précipité a été essoré, lavé et séché.

On obtient ainsi un produit, qui est le chlorhydrate de l'azoïque cherché. C'est une poudre rouge orangée, d'aspect cristallin, peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcalis, caustiques ou carbonatés; la solution alcaline est précipitée par un acide ajouté en quantité ménagée, et le précipité se redissout par un grand excès d'acide.

II. Acide phénylarsinique-azo-diméthylaniline



(BARROWCLIFF, PYMAN et REMFRY. Chem. Soc. Trans. **93**. [1908]. 1896)

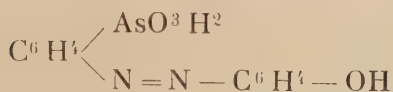
On dissout 5 gr. 50 d'acide arsanilique dans 55 c.c. d'acide chlorhydrique normal, et, après refroidissement, on diazote par 22 c.c. de solution normale de nitrite de soude. La liqueur prend une teinte cognac, qui, à la fin de l'opération, s'éclaircit un peu. On ajoute alors une solution de 3 gr. de diméthylaniline dans 22 c.c. d'acide chlorhydrique normal : il se forme un précipité lie de vin. On laisse en contact pendant 4 heures. On ajoute un excès d'acétate de soude, on laisse déposer, le produit est recueilli, essoré, lavé, et séché.

Il se présente sous forme d'une poudre rouge lie de vin, insoluble dans l'eau et les solvants usuels, soluble dans les alcalis et les acides minéraux.

Il est susceptible de donner un *sel monosodique*, de formule $\text{C}^{14}\text{H}^{15}\text{O}^3\text{N}^2\text{AsNa}$, $5\frac{1}{2}\text{H}^2\text{O}$, cristallisant dans l'eau chaude en paillettes brillantes, écarlates, partiellement solubles dans l'eau chaude.

Par dissolution du sel monosodique dans la quantité de soude calculée, concentration de la liqueur, et précipitation par l'alcool, on obtient le *sel disodique*, de formule $\text{C}^{14}\text{H}^{14}\text{O}^3\text{N}^2\text{AsNa}^2, 6\text{H}^2\text{O}$, poudre écarlate, qui est soluble dans 3 parties d'eau froide.

III. Acide phénylarsinique-azo-phénol



(BARROWCLIFF, PYMAN et REMFRY. Chem. Soc. Trans. **93**. [1908]. 1896)

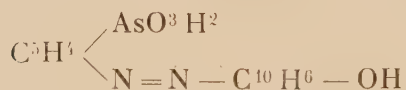
La solution aqueuse de diazoïque, préparée comme nous l'avons vu tout-à-l'heure est additionnée d'une solution de 2 gr. 55 de phénol dans 20 c.c. de soude à 10^o/. Il se forme un précipité jaune. On ajoute à la soude jusqu'à obtention d'une solution claire qui est colorée en jaune orangé. On laisse en contact pendant une heure, on acidifie la liqueur par l'acide chlorhydrique, le précipité qui se forme est recueilli, essoré, lavé et séché.

Pour le purifier, on le dissout à chaud dans la soude à 10^o/% et on sature la liqueur par un courant de gaz carbonique qui libère la fonction phénol et le 2^{me} hydrogène acide du reste arsinique; il se précipite des lamelles jaunes brillantes constituées par les sel monosodique du dérivé cherché.

L'acide para-phényl-arsinique-azo-phénol se présente sous forme d'une poudre jaune, très peu soluble dans l'eau, assez soluble cependant pour colorer les eaux mères de sa précipitation, qui sont ainsi susceptibles de se prêter, comme nous le verrons tout-à-l'heure, à des essais de teinture en milieu acide. Elle est insoluble dans les solvants organiques usuels, mais soluble tant par sa fonction phénol que par son reste arsinique, dans les alcalins, en donnant une solution orangée-rouge.

Son *sel monosodique* constitue également une poudre jaune, cristalline, insoluble dans l'eau chaude, cristallisant avec $2\frac{1}{2}$ H²O. Par dissolution du sel monosodique dans un molécule de soude, et par addition d'alcool, on obtient un précipité rouge clair, soluble dans l'eau chaude, qui est constitué de cristaux du *sel disodique*, de formule C¹¹ H⁹ O⁵ N² AsNa², 8 H²O.

IV. Acide phénylarsinique-azo-*b* naphтол



(BARROWCLIFF, PYMAN et REMFRY. Chem. Soc. Trans. **93**. [1908]. 1896)

Une solution d'acide diazo-phénylarsinique, préparée comme ci-dessus est additionnée de 3 gr.50 de *b* naphтол dissous dans 20 c.c. de soude à 10 % Un précipité orangé apparaît, que l'on dissout par de la soude, ajoutée jusqu'à obtention d'une solution limpide. Après contact d'une heure, le produit est acidifié par l'acide chlorhydrique, et le précipité recueilli, essoré et lavé.

Pour le purifier, on le dissout à chaud dans la soude et on fait passer un courant d'acide carbonique : il prend naissance un précipité cristallin du sel monosodique du produit cherché.

Par acidification, le produit lui-même est régénéré, essoré, lavé et séché.

L'acide se présente sous forme d'une poudre rouge, très peu soluble dans l'eau, qui se colore cependant en jaune orangé clair, soluble dans les al-

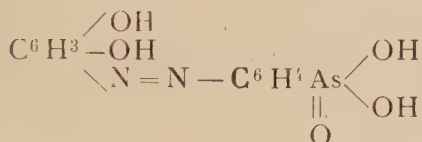
calis en donnant une coloration rouge.

Le *sel monosodique*, $C^{16} H^{12} O^4 N^2 As Na, 5 H^2 O$, est constitué par des cristaux orangés, peu solubles dans l'eau.

Le *sel disodique* est une poudre rouge sombre soluble dans l'eau, de formule



V. Acide résorcine-azo-phénylarsinique



5 gr. 50 d'acide arsanilique sont dissous dans 55 c.c. d'acide chlorhydrique normal, et diazotés après refroidissement par 22 c.c. de solution normale de nitrite de soude. Une solution de 2 gr.65 de résorcine dans 20 c.c. de soude à 10 % est alors ajoutée, et le produit, troublé par un précipité jaune orangé qui a pris naissance, additionné de soude à 10 % jusqu'à obtention d'une solution limpide. Après contact d'une heure, la liqueur est acidifiée par l'acide chlorhydrique, le précipité recueilli, essoré, lavé.

Le produit ainsi formé se présente sous forme d'une poudre orangée, peu soluble dans l'eau qu'elle colore cependant en jaune orangé; nettement soluble dans l'alcool, un peu soluble dans l'alcool méthylique, l'acétone, insoluble dans le chloroforme, la benzine, le toluène, le sulfure de carbone.

Possédant dans sa molécule un reste arsinique

et deux hydroxyles phénoliques, il est soluble dans les alcalis libres et carbonatés, et susceptibles de donner plusieurs séries de sels.

Analyse. — Dosage de l'humidité.

Matière	0,2026
° Perte de poids après un séjour de 8 h. à l'étuve à 115° (poids constant)	0,0040
Eau o/o	1,97

Dosage de l'arsenic (Ewins)

Matière	0,2026
N en l $\frac{N}{20} = 23$ c.c. 2	As o/o = 21,47
Théorie pour un produit à 1,97 o/o d'humidité = 21,74 o/o	

Dosage de l'eau (Dumas)

Matière	0,2560
V	17 c.c. 6
t	15°
H	755,8
N o/o	7,97
Théorie pour un produit à 1,97 o/o d'humidité = 8,12 o/o	

Sel monosodique

L'acide précédemment préparé est dissous dans la soude, et la liqueur saturée par un courant de gaz carbonique. Après 7 heures de barbotage, il ne s'est formé qu'un précipité faible et qui n'augmente plus. La solution est alors additionnée d'un volume d'alcool : le précipité obtenu, constitué de

sel monosodique souillé de carbonate de soude, est redissous dans l'eau, et reprécipité par 1 vol. d'alcool. Ce traitement est répété plusieurs fois jusqu'à ce qu'un essai, dissous dans l'eau et acidulé par l'acide chlorhydrique, ne donne plus aucune effervescence. Le produit est finalement recueilli, essoré, et séché.

Il se présente sous forme d'une poudre cristalline, brunâtre, soluble dans l'eau et les alcalis, insoluble dans l'alcool.

Analyse. — Dosage de l'eau.

Matière	0,1496
---------	--------

Perte de poids après un séjour de 8. h. à l'étuve à 115° (Poids constant)

0,0330

Eau o/o

22,05

ce qui correspond à un produit à 5 1/2 H²O qui exige théoriquement 21,56 o/o H²O

Dosage de l'arsenic (Ewins)

Matière

0,1496

N en $I \frac{N}{20} = 12$ c.c. 8

As o/o = 16,04

Théorie pour un produit à 5 1/2 H²O = 16,34 o/o

Dosage de l'azote (Dumas)

Matière

0,2528

V

12 c.c. 8

t

117°

N o/o

755,4

H

5,81

Théorie pour C¹² H¹⁰ O⁵ N² As Na, 5 1/2 H² O = 6,10 o/o

Sel disodique

Par addition au sel monosodique de la quantité calculée de soude et précipitation par l'alcool, on obtient le sel disodique qui, essoré, lavé à l'alcool, et séché, se présente sous forme de cristaux bruns clairs, très solubles dans l'eau et les alcalis, et insolubles dans l'alcool.

Sel monobarytique

Par addition d'une solution de chlorure de Baryum au liquide hydroalcoolique mère du sel monosodique, on obtient un précipité correspondant au sel monobarytique. Dans cette précipitation, il faut prendre garde que le chlorure de baryum est, lui aussi, précipité de ses solutions aqueuses par l'alcool : aussi, il est nécessaire d'opérer par comparaison avec un témoin contenant mêmes proportions d'alcool et d'eau, et qui, pour la même teneur en BaCl_2 , ne doit donner aucun précipité.

Le précipité obtenu se présente sous la forme d'un produit orangé rouge, soluble dans l'eau avec une coloration jaune, soluble dans les alcalis, précipité par les acides par la mise en liberté de l'acide libre.

Sel dibarytique

Par un traitement analogue du liquide mère du sel disodique, on arrive à un précipité correspondant au sel dibarytique, qui se présente sous l'aspect d'un produit jaune orangé, soluble dans l'eau avec une coloration rougeâtre, soluble dans les alcalis, et précipité par les acides.

VI. Essais de teinture

Nous avons fait quelques essais de teinture avec les différents colorants que nous avons préparés ainsi qu'il vient d'être indiqué. Ces colorants teignent directement les fibres animales, laine et soie. C'est ainsi que sur soie, l'azoïque et le diméthylaniline donne une teinte lie de vin claire, que celui de la *b* naphtylamine donne en solution alcaline une teinte jaune orangé, et orange en solution acide ; l'azoïque du phénol en solution acide donne une teinte jaune ; celui du *b* naphtol en solution acide une teinte jaune un peu orangée ; et en solution alcaline une teinte orangée ; celui de la résorcine en solution acide une teinte jaune orangée, son sel monosodique une teinte jaune franc, son sel disodique une teinte jaune pâle, son sel monobarytique une teinte orangée, son sel dibarytique, enfin une teinte jaune d'or.

Ces couleurs sont énergiquement fixées par la fibre ; c'est ainsi que, pour les azoïques du phénol, du *b* naphtol, et de la résorcine, qui sont très peu solubles, la solution est vite décolorée et peut être renouvelée à plusieurs reprises, la matière colorante étant enlevée à l'eau et se fixant sur la soie.

Le coton, par contre, n'est pas teint directement. NOELTING, (Soc. Chim. **19** [1916]. 341) a étudié la teinture du coton mordancé par des azoïques dérivés de l'acide arsanilique. Les résultats ont été peu favorables pour des colorants analogues à ceux que nous avons préparés, et en particulier pour l'azoïque du *b* naphtol qu'il a essayé, en raison

de leur faible solubilité dans l'eau ; et des tentatives dans le même sens que nous avons faites sont restées sans succès. Mais des colorants solubles, dérivés notamment de divers acides sulfonés du naphtol, comme l'acide naphtol-sulfonique 2-6 ou sel de SCHAFFER, ou l'acide naphtol-disulfonique 2-3-6 ou acide R, ou encore l'acide naphtolsulfonique 1-4, ou sel de NEVILLE et WINTHER, se fixèrent parfaitement. Tous teignent les mordants ordinaires au fer, chrome et alumine, donnant des nuances variant « de l'orangé jaune au rouge brunâtre, en passant par l'orangé rouge et le rouge ». « Sur laine mordancée, les nuances varient de l'orangé jaune à l'orangé rouge ; sur laine chromatée, elles sont sensiblement plus brunâtres ».

Quoi qu'il en soit, il ne saurait être question pour ces produits d'une application tinctoriale possible. Leur intérêt n'est que purement théorique, leur prix de revient extrêmement élevé d'une part, leur toxicité de l'autre, devant les faire écarter de tout usage industriel, l'arsenal des matières colorantes dans la gamme des tons obtenus étant d'ailleurs abondamment pourvu de colorants solides et peu coûteux sans qu'il soit besoin de recourir à eux.

Mais l'étude de leurs propriétés pharmacodynamiques et toxiques, bien qu'elle ait, par ses premiers résultats négatifs dans le traitement de la syphilis, découragé EHRLICH, peut être intéressante.

CHAPITRE V

Préparations réalisées par l'intermédiaire de l'acide para-diazo-phénylarsinique

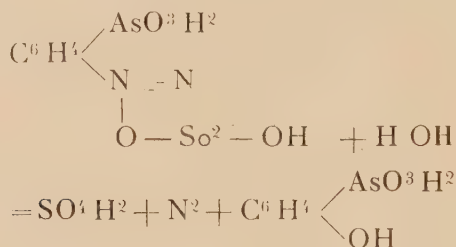
Poursuivant l'étude du produit de diazotation de l'acide arsanilique, EHRLICH et BERTHEIM (Ber. 41 [1908]. 1853) lui appliquèrent les réactions ordinaires des diazoïques ; ils arrivèrent ainsi d'une part à l'acide phénylarsinique lui-même, d'autre part aux acides phénylarsiniques para-substitués. Les uns, comme l'acide para-carboxy-phénylarsinique ou acide benzarsinique, étaient déjà connus, mais obtenus seulement d'une façon très compliquée, les autres comme l'acide para-oxy-phénylarsinique et l'acide para-chloro-phénylarsinique furent nouvellement préparés.

Nous allons rapidement rendre compte de ces transformations.

1° Transformation en phénol. Acide para-oxy-phénylarsinique. Action de l'acide sulfurique étendu.

Si on chauffe à 70° en présence d'un excès

d'acide sulfurique une solution aqueuse d'acide para-diazo-phénylarsinique, il se produit un dégagement d'azote, et il se forme l'acide para-oxy-phénylarsinique, selon la réaction ordinaire :

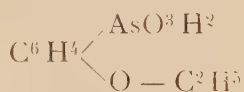


L'acide sulfurique en excès est éliminé par le carbonate de baryte, le sel de baryum formé, transformé par le sulfate de soude en sel de sodium, et la solution, traitée au noir animal, évaporée jusqu'à cristallisation. Le sel sodique brut est purifié par recristallisation dans l'alcool étendu.

Il se forme de petites aiguilles blanches, facilement solubles dans l'eau qui garde une réaction neutre, contenant presque 2 1/2 molécules d'eau de cristallisation.

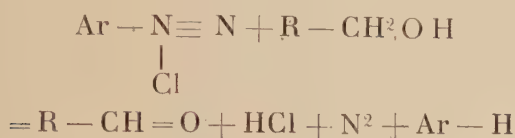
Par l'eau de brome, il donne, par détachement du reste arsinique, un précipité de tribromophénol.

2° *Transformation en éther-oxyde. Acide para-éthoxy-phénylarsinique.*

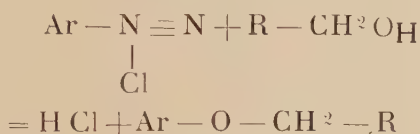


En vue de cette transformation, on utilise une réaction secondaire de l'action à chaud des alcools sur les diazoïques.

A côté de la réaction normale, qui conduit à un carbure, selon :

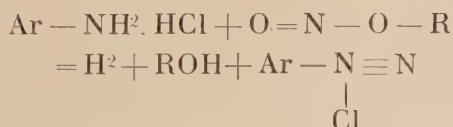


il se forme en effet l'éther oxyde de l'alcool employé et du phénol correspondant au diazoïque :



Cette réaction, selon les cas, est plus ou moins négligeable, mais parfois, elle peut même devenir la réaction principale.

Or, quand on diazote une amine aromatique en milieu alcoolique par action d'un éther nitreux à basse température, il reste, à côté du diazoïque cherché, l'alcool correspond à l'éther employé, selon la réaction :



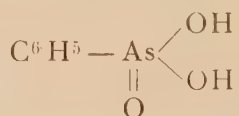
On a donc en présence un diazoïque et un alcool. Si l'on chauffe ce mélange, il se produira, selon le cas, l'une ou l'autre des deux réactions que nous avons rapportées. Si l'on veut essayer de préparer l'éther-oxyde éthylique, il faudra donc diazoter en milieu alcool éthylique par le nitrite d'éthyle, puis chauffer le mélange obtenu. EHRLICH et BERTHEIM ont appliqué ce procédé à l'acide arsanilique, et

ont ainsi préparé l'acide para-ethoxy-phénylarsinique.

L'acide arsanilique est mis en suspension dans l'alcool et traité par un courant de gaz HCl jusqu'à solution complète; en refroidissant, on diazote alors par le nitrite d'éthyl, ce qui amène la séparation du diazoïque formé. On laisse en contact pendant quelques temps, puis on chauffe avec précaution : l'azote diazoïque se dégage, et il reste une solution qu'on soumet à la distillation. Le résidu, traité par l'eau, se prend en un gâteau cristallin, coloré en rouge, qu'on éssore, et qu'on fait recristalliser dans l'eau après traitement au noir animal.

Le produit se présente sous forme de prismes blancs, solubles dans l'eau, et fondant à 185°.

3° *Acide phénylarsinique.*



EHRLICH et BERTHEIM ont essayé, sans succès, dans ce but, la réaction ordinaire que nous venons d'indiquer : action des alcools à chaud sur les diazoïques. Après plusieurs tentatives, ils ont eu recours à la méthode de MAI (Ber. **35** [1902] 162) qui réduit les diazoïques par l'acide hypophosphoreux.

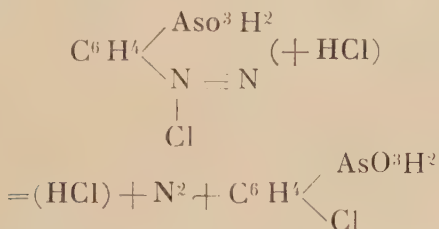
Une solution aqueuse d'acide diazophénylarsinique, préparée selon la méthode usuelle, est versée dans une solution chlorhydrique d'hypo-

phosphite de soude, et laissés avec elle en contact pendant plusieurs heures à basse température : l'azote diazoïque se dégage. La solution alcalisée par l'ammoniaque, débarassée par le chlorure de baryum des acides phosphoriques et phosphoreux qui ont pris naissance, est neutralisée par l'acide acétique, puis traitée par un excès d'acétate de zinc ; le phénylarsinate de zinc se précipite. Le précipité séparé et lavé, est transformé par le carbonate de soude en sel de sodium, d'où l'acide est mis en liberté par l'acide sulfurique. La solution, après traitement au noir animal, est enfin évaporée à cristallisation. Le rendement est de 50 % environ du rendement théorique.

Après recristallisation dans l'eau, on obtient un produit qui fond, après ramollissement préalable à 158-162°.

4° *Transformation en dérivé halogéné. — Acide para-chloro-phénylarsinique. — Action des hydrides en présence de poudre de cuivre.*

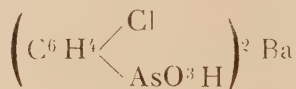
Par action de l'acide chlorhydrique en présence de poudre de cuivre, le reste diazonium est remplacé par le chlore selon la réaction de Sandmeyer :



L'acide arsanilique, dissous dans l'acide chlorhydrique est diazoté selon la méthode usuelle

par le nitrite de soude à froid. En maintenant la température à 0°, on ajoute peu à peu de la poudre de cuivre : l'azote diazoïque se dégage alors. Le produit est versé dans l'eau, filtré, neutralisé par un alcali, et additionné d'acétate de cuivre : le para-chloro-phénylarsinate de cuivre se précipite. On le recueille et on le lave.

On le transforme en sel de baryum en traitant une suspension aqueuse par le baryte caustique à l'ébullition, dont on élimine l'excès par le gaz carbonique. La solution claire, évaporée à cristalliser, abandonne des aiguilles blanches de para-chloro-phénylarsinate de baryum, de constitution :



5° *Transformation en dérivé carboxylé. — Acide benzarsinique — Action du cyanure de potassium en présence de poudre de cuivre.*

Cette propriété générale des diazoïques, essayé ici par EHRLICH et BERTHEIM les a conduits, selon la suite de réactions connue, d'abord au nitrile, puis par hydratation à l'acide correspondant au diazoïque mis en œuvre.

L'acide arsanilique dissous dans l'eau additionnée d'acide chlorhydrique est diazotée par du nitrite de soude comme à l'ordinaire. La solution de diazo est introduite par petites portions dans une solution chaude de cyanure de potassium et de sulfate de cuivre : l'azote diazoïque se dégage.

Après repos, la solution du nitrile para-phényl-arsinique est filtrée.

On l'additionne alors de soude caustique, et, après chauffage on la laisse refroidir et le sulfate de potasse se dépose : on le sépare des eaux mères, auxquelles on ajoute lentement un petit excès d'acide chlorhydrique ; il se précipite une bouillie d'acide benzarsinique que l'on essore et que l'on purifie par recristallisation d'abord dans l'eau, après traitement au noir animal, puis dans l'acide chlorhydrique concentré.

On obtient ainsi, avec un excellent rendement, un produit qui cristallise en tables incolores, transparentes, peu solubles dans l'eau froide, très solubles dans l'acide chlorhydrique concentré d'où il se dépose facilement par refroidissement.

Peu soluble dans l'alcool froid, plus soluble dans l'alcool bouillant d'où il ne cristallise que difficilement.

Se décompose sans fondre vers 230°.

Possédant 3 hydrogènes acides, il est susceptible de donner 3 séries de sels mono, di et trimétalliques qui ont en effet été préparés et décrits (MARIOTTE. Thèse de doctorat en pharmacie. Laboratoire de chimie organique et Toxicologie. Lyon 1913).

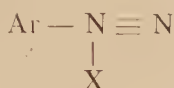
CHAPITRE IV

Composés dérivés de la forme isodiazotique de l'acide para-diazo-phénylarsinique. — Diazoamidé de l'Atoxyl.

Les travaux sur les diazoïques de SCHRAUBE et SCHMIDT, BAMBERGER, BLOMSTRAND, HANTZSCH, dont les points capitaux sont rappelés et exposés dans la thèse de doctorat-ès Sciences de M. MEUNIER (Lyon 1904), ont montré que les diazoïques sont susceptibles d'exister sous deux formes ; l'une que l'on appelle la forme normale, est celle des sels de diazonium et des hydrates qui y correspondent, caractérisée par l'instabilité de ces composés et la facilité avec laquelle ils sont susceptibles de se transformer en perdant leur azote diazoïque ; l'autre que l'on appelle la forme isodiazotique est caractérisée par la stabilité de son hydrate et de ses sels alcalins. A chacune de ses formes, correspond-il une constitution spéciale ? Quelles sont-elles ? La question n'est pas encore résolue d'une manière définitive.

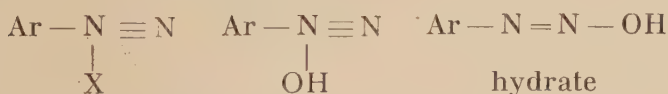
Tandis que pour ce qui concerne les sels de

diazoïques, l'hypothèse de KÉKULÉ, qui leur attribuait la constitution $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{X}$ (Ar représentant le radical arylé, et X un reste acide monovalent) semble maintenant définitivement abandonnée pour celle de BLOMSTRAND qui les considère comme des sels de diazonium, du type



pour ce qui concerne les hydrates, deux théories restent en présence qui, l'une et l'autre, ont leurs arguments et leurs points faibles. Sans vouloir exposer leurs raisons ni les critiques qui leur ont été faites, nous en dirons seulement quelques mots:

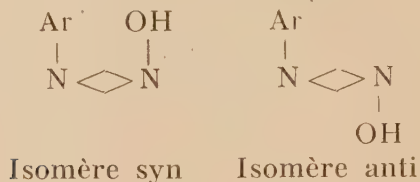
1^o Pour BAMBERGER et BLOMSTRAND, les hydrates diazoïques et isodiazoïques sont de structure différente: l'hydrate normal est un dérivé diazonium, du même type que les sels de diazonium; l'hydrate isodiazoïque possède une formule correspondant à celle des oximes, du type proposé pour les sels par KÉKULÉ :



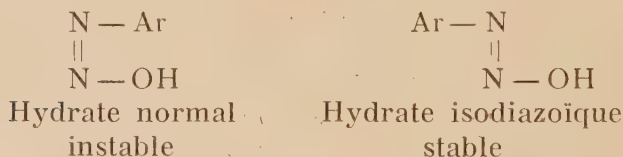
Sel de diazonium hydrate normal isodiazoïque

2^o Pour HANTZSCH, les deux formes d'hydrates possèdent la même structure oximique; mais, comme les oximes, elles présentent entre elles une isomérisie d'ordre stéréochimique, qu'on peut concevoir en supposant que les 3 valences de l'azote ne sont pas dans un même plan, et que la 3^e va-

lence de l'azote déjà doublement lié peut s'exercer suivant deux directions opposées.



D'après ces schéma, l'oxhydrile, étant plus près du radical arylé dans l'isomère syn que dans l'isomère anti, pourra plus facilement s'unir à lui avec élimination d'azote : les hydrates diazoïques normaux, instables, correspondront donc à l'isomère syn, les hydrates isodiazoïques, stables, à l'isomère anti :

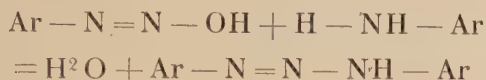


Les dérivés de diazotation de l'acide arsanilique, dont nous nous sommes occupés jusqu'à présent, correspondent tous à l'hydrate normal, instable. Nous avons tenté d'obtenir aussi la forme isodiazoïque, stable, ou tout au moins ses dérivés : c'est ainsi que nous avons pu préparer le composé diazoamidé



qui, ainsi que l'a démontré MEUNIER dans le travail précité, prend naissance dans l'action de l'hy-

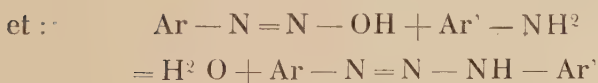
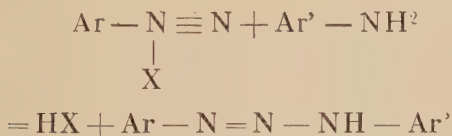
drate isodiazoïque sur la base aminée non diazotée :



I. Réactions conduisant à la formation des diazoamidés

D'une manière générale, « les dérivés » diazoamidés prennent naissance chaque fois qu'une amine se trouve placée en présence d'un sel de diazonium ou d'un hydrate isodiazoïque, libres ou à l'état naissant ». (MEUNIER, loc. cit.).

Les réactions qui interviennent sont ainsi les suivantes :

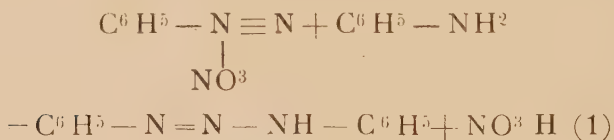


1^o *Action d'une base animée libre sur un sel de diazonium.* — SCHRAUBE et SCHMIDT ont montré (Ber. **27** [1894]. 520) que, par action d'une lessive concentrée et chaude d'un hydrate alcalin sur un sel de diazonium, on n'obtenait pas, comme avec les solutions froides, le sel alcalin de l'hydrate de diazoïque, instable, mais un dérivé alcalin stable, auquel on a attribué la formule $\text{R} - \text{NK} - \text{NO}$ d'un dérivé métallique d'une nitrosamine $\text{R} - \text{NH} - \text{NO}$, qui peut être considérée comme la forme tanto-

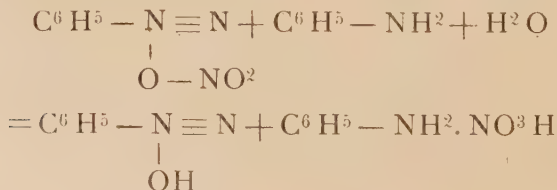
mère d'un hydrate isodiazoïque $R-N=N-OH$ (par action de l'iodure de méthyle, ce dérivé alcalin fournissant en effet la nitrosamine secondaire déjà connue $R-N-NO$):



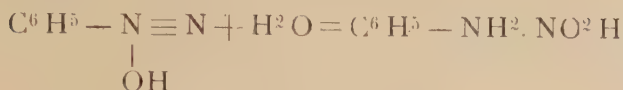
Si, au lieu d'une lessive alcaline, on fait agir une base aminée libre sur un sel de diazonium ; si par exemple, comme l'a fait SCHRAUBE (Ber. 30 [1897]. 1399) on fait agir l'aniline sur le nitrate de diazobenzène, il se forme du diazoamidobenzène, qui, ainsi que nous le verrons tout à l'heure, dérive de l'isodiazobenzène : réaction que l'on peut traduire d'une façon globale par la formule



La formation du diazoamidobenzène à partir d'un sel de diazonium nécessite le passage de la forme diazonium à la forme isodiazoïque. Ce passage, MEUNIER, dans le travail que nous avons déjà cité, l'explique de la façon suivante : en présence de l'excès d'aniline, une partie de l'acide du sel de diazonium se porte sur l'aniline base, et il y a libération d'une quantité correspondante d'hydrate de diazoïque :



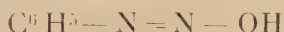
Par fixation d'une molécule d'eau, cet hydrate donne alors du nitrite d'aniline



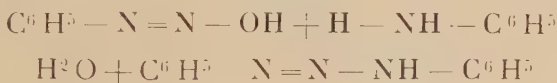
Celui-ci, repardant la molécule d'eau qu'il vient de fixer se transforme en nitrosamine



laquelle, par transposition moléculaire, donne enfin la forme tantomère isodiazoïque



C'est cet hydrate d'isodiazoïque qui, se combinant à l'amine libre, donne le diazoamidobenzène, terme final de cet ensemble de transformations :



La réaction globale (1) est limitée par l'acide mis en liberté qui tend à se fixer sur l'aniline en excès pour donner le sel correspondant : or celui-ci n'est plus susceptible d'entrer en réaction pour se copuler, comme la base libre, avec le sel de diazonium. Pour obtenir un rendement satisfaisant, il est donc nécessaire d'éliminer cet acide en le neutralisant au fur et à mesure de sa production soit, comme le fait SCHRAUBE, par un excès d'aniline, soit par un alcalin, le bicarbonate de soude par exemple.

2° *Action de l'acide azoteux sur une base aminée libre.* — (GRIESS A. 121. 188). Dans ces conditions, il n'y a pas formation d'un sel de diazonium comme

lorsqu'on met en œuvre un sel de l'amine, mais de l'hydrate d'isodiazoïque $\text{Ar} - \text{N} = \text{N} - \text{OH}$.

Cet hydrate, au fur et à mesure de sa formation, se combine immédiatement, selon la réaction générale que nous avons indiquée, avec une molécule d'amine libre, pour donner avec élimination d'eau le composé diazoamidé correspondant



La suite des réactions qui interviennent peut donc être ainsi représentée :



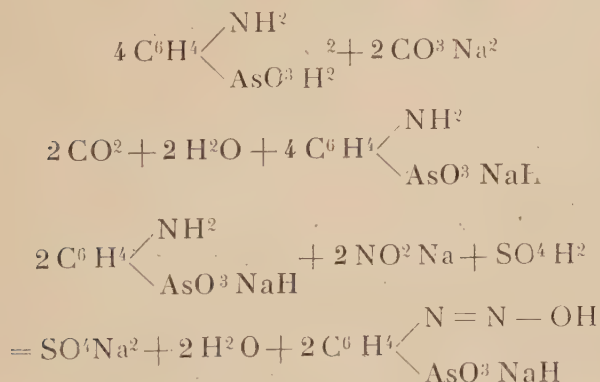
II. Préparation du diazo-amidobenzène-para-diarsinique Diazoamidé de l'Atoxyl

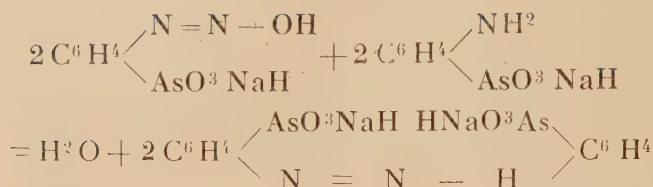


Pour cette préparation, nous avons eu recours à la méthode de Griess précédemment indiquée (GRIESS. A. 121. 258), qui fait agir l'acide azoteux sur une base animée libre : comme nous l'avons vu, il se forme, dans ces conditions, non pas un sel de diazonium, mais l'hydrate isodiazoïque correspondant. Cet hydrate se forme en présence d'un excès de base libre : nous nous trouvons donc dans une des conditions générales de formation des diazoamidés que nous avons rapportées : action d'une amine sur un hydrate isodiazoïque libre ou à l'état naissant. La combinaison se produit, le diazoamidé prend naissance.

Dans notre cas, il est nécessaire de saturer au préalable le reste arsinique de la molécule, sinon, au lieu d'hydrate isodiaozique, il se formerait un sel arsinique interne de diazonium : nous serions bien alors ramenés au second cas de formation des diazoamidés : action d'une amine sur un sel de diazonium, libre ou à l'état naissant. Mais nous avons vu que, dans ces conditions, le diazoamidé ne se forme que concurremment à la mise en liberté d'une quantité équivalente de l'acide du sel de diazonium ; la présence de celui-ci entrave et limite la réaction, pour une bonne marche de l'opération, il doit être éliminé par saturation par une base au fur et à mesure de sa production. Nous évitons dans notre cas, tous les aléas pouvant résulter de l'existence dans la molécule de ce reste acide en le saturant d'abord par un alcali, ce qui du même fait nous ramène au premier cas de formation des diazoamidés.

La suite des réactions qui interviennent peut ainsi être représentée par les formules suivantes :





C'est-à-dire que, pour 4 molécules d'acide arsanilique, nous devons prendre 2 molécules $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ 2 molécules $\text{NO}^2 \text{Na}$, et 1 mol. $\text{SO}^4 \text{H}^2$; on pourra, évidemment, opérer directement sur l'Atoxyl, ou arsanilate monosodique du commerce.

En tenant compte de ces données, nous avons, nous inspirant de la technique suivie par MEUNIER dans le cas de l'acide sulfanilique, procédé de la façon suivante :

On dissout 8 gr. 70 d'acide arsanilique (soit 4/100 de mol.) dans 500 c.c. d'eau contenant 2 gr. 20 de $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ (2/100 de mol.) : il se forme le sel monosodique



qui est soluble dans l'eau. On peut aussi prendre directement 11 gr. 70 d'atoxyl commercial cristallisé à 3 mol. d'eau (chiffre contrôlé par l'analyse). On ajoute alors 20 c.c. de solution normale de nitrite de soude, et, après refroidissement par de la glace, on fait tomber lentement 20 c.c. d'acide chlorhydrique normal 2/100 de mol.) ; la liqueur se colore en jaune, puis en jaune orangé, et de fines paillettes y apparaissent en suspension.

Pour isoler le diazoamidé qui a pris naissance on peut recourir à plusieurs procédés :

1° On peut saturer la solution de chlorhydrate

d'ammoniaque : il se forme un précipité jaune, laiteux, qu'on laisse se déposer et qu'on essore.

Pour le purifier, plusieurs méthodes sont encore possibles :

a) Le précipité qui vient d'être essoré est redissous dans de l'eau à chaud, mais sans atteindre l'ébullition : cette solution est filtrée et laissée refroidir.

On peut alors :

— soit lui ajouter 2 vol. d'acétone,

— soit lui ajouter de l'alcool, puis de l'éther l'alcool étant en quantité suffisante pour que le liquide reste homogène.

Dans l'un et l'autre cas, il se précipite un produit jaune clair, qui est essoré, lavé à l'éther et séché.

L'alcool mère, additionné d'éther, donne une seconde quantité de diazoamidé, qui apparaît par agitation sous forme d'un précipité jaune pâle microcristallin.

2° La solution aqueuse de diazoamidé est additionnée de 3 vol. d'alcool ; il se sépare des aiguilles cristallines, qui, après repos, sont recueillies et essorées.

Pour les purifier, elles sont redissoutes dans l'eau, la solution additionnée d'un volume d'alcool et de 3 vol. d'éther ; si on a opéré convenablement c'est-à-dire si la solution aqueuse n'était pas trop concentrée, il ne se forme pas immédiatement un précipité, mais par agitation et par grattage des parois à l'aide d'une baguette de verre, celui-ci

apparaît bientôt sous formes d'aiguilles cristallines jaunes qu'on laisse déposer, qu'on essore, qu'on lave à l'éther, et qu'on sèche sur le vide sulfurique.

III. Propriétés du diazoamidé de l'Atoxyl

Le diazoamidé ainsi préparé, se présente sous l'aspect d'aiguilles cristallines finement enchevêtrées, qui, sur la rondelle de papier de l'essoreuse, forment un gâteau feutré, facilement détachable.

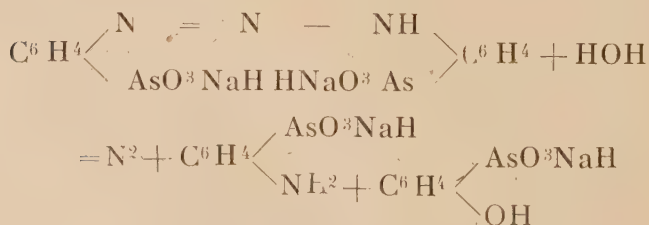
Sec, le produit garde son aspect feutré, très volumineux pour un assez faible poids.

Il est coloré en jaune clair.

Très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool méthylique, il est peu soluble dans l'alcool éthylique et insoluble dans l'acétone et l'éther qui le précipitent de ses solutions.

Par addition d'alcali, la coloration jaune de la solution aqueuse s'exalte et passe au jaune orangé.

Par ébullition avec les acides étendus, il est décomposé, l'azote diazoïque se dégage, et il se scinde, selon la réaction ordinaire, en une amine et un phénol.



On a ainsi un mélange d'acide arsanilique et d'acide para-oxy-phénylarsinique. La réaction se fait

facilement sur une très petite quantité de produit, on la dissout dans l'eau, on ajoute II gouttes d'acide chlorhydrique et on porte à l'ébullition; de l'azote se dégage, et la liqueur qui était jaune se décolore. On la divise en deux parties.

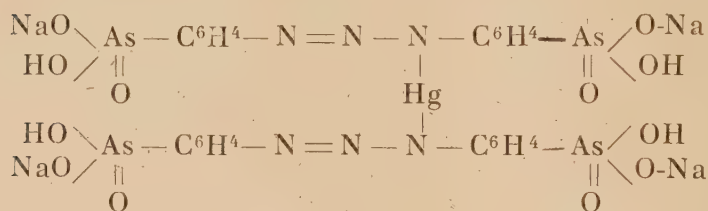
A l'une on ajoute III gouttes d'eau de brome qui, par coupure du reste arsénique et fixation du brome donne un précipité blanc de tribromo-phénol.

L'autre portion est refroidie sous un courant d'eau, additionnée de V gouttes de solution de nitrite de soude, puis d'une solution de *b* naphthol dans la soude à 10 %; il apparaît immédiatement un précipité rouge d'acide para-phénylarsinique-azo-*b* naphthol.

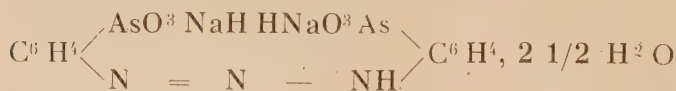
Nous avons essayé l'action des sels de différents métaux. La solution de diazoamidé donne un précipité avec le nitrate d'argent, le sulfate de zinc, le sulfate de cuivre, l'acétate de plomb, le nitrate d'urane: ce précipité qui correspond vraisemblablement aux sels des métaux mis en œuvre, est orangé-rouge dans le cas de l'argent, jaune verdâtre dans le cas des autres métaux. Ces précipités sont solubles dans un acide.

Le sulfate de magnésie par contre, ni le chlorure de baryum, ne produisent aucun précipité. Dans le cas du chlorure de baryum, nous avons essayé de précipiter le sel correspondant par l'alcool: nous avons effectivement obtenu un précipité; mais il importe d'opérer comparativement avec un témoin contenant à la même dilution le chlorure de baryum dont les solutions sont aussi précipitées par l'alcool en quantité suffisante.

Enfin, par suite du voisinage du groupement isodiazoïque, l'hydrogène du groupement —NH— présente un caractère acide, et il est susceptible d'être remplacé par un métal. C'est, ainsi que, comme nous le verrons tout à l'heure, nous avons pu, par action du bichlorure de mercure dans certaines conditions, préparer le dérivé mercurique de substitution de notre diazoamidé, qui est représenté par la formule



Analyse. — Le produit ainsi préparé correspond à la formule



Dosage de l'eau.

Matière	0,2466
Perte de poids après un séjour de 6 h. à l'étuve à 115°	0,0201
H ² O perdue o/o	8,15
Théorie pour un produit à 2 1/2 H ² O	8, 42 o/o

Dosage de l'azote (DUMAS)

Matière	0,2711	
V	17 c.c. 8	
t	14° 5	
H	751,1	
N o/o	7,58	Calculé = 7,86

Dosage de l'arsenic (EWINS).

Matière	0,2466	
N en I $\frac{N}{20}$	= 36 c.c. 3	As o/o = 28,05 Théorie : 28,08

**VI. Dérivés métalliques
du diazoamidobenzène-para-diarsinique**

Par suite de la présence voisine du groupement diazoïque, l'hydrogène du groupement NH des diazoamidés prend un caractère acide et est susceptible d'être remplacé par un métal : des dérivés prennent naissance, répondant à la formule générale $\text{Ar} - \text{N} = \text{N} - \underset{\text{M}}{\text{N}} - \text{Ar}'$, M représentant un reste



métallique monovalent. Plusieurs de ces combinaisons ont été étudiées par MEUNIER qui, en outre des dérivés sodé et argentique du diazoamidobenzène que l'on connaissait déjà, a préparé des dérivés de divers autres métaux, et de divers autres diazoamidés.

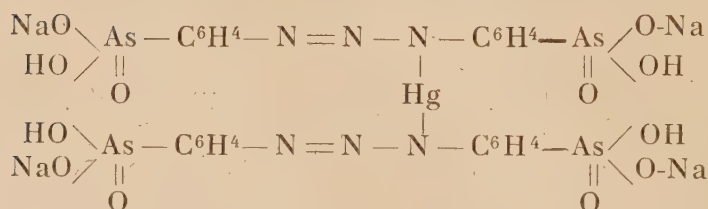
En dehors de ces dérivés de substitution, les diazoamidés sont capables de donner aussi des composés d'addition avec divers sels métalliques.

Il a été préparé, enfin, des dérivés métalliques

mixtes, du type des organo-magnésiens de GRIGNARD

Ayant obtenu le diazoamidé de l'acide arsénique, nous nous sommes proposé, nous inspirant des indications données par MEUNIER dans le travail que nous avons cité, d'essayer d'en préparer un de ses dérivés; nous avons choisi le dérivé mercurique de substitution, qui nous fournit ainsi un moyen d'introduire le mercure et l'arsenic dans une même molécule.

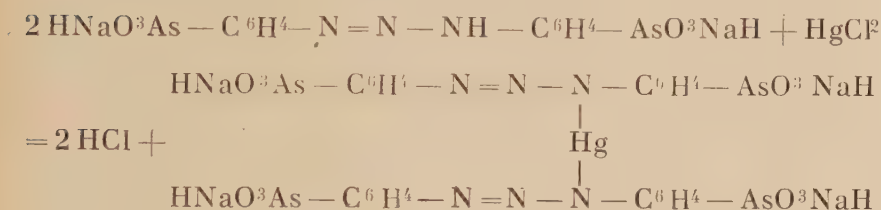
**Dérivé mercurique
de substitution du diazoamidé de l'Atoxyl**



1° *Préparation.* — Nous avons d'abord préparé, ainsi que nous l'avons indiqué plus haut, une solution aqueuse de diazoamidé: nous avons simplement, pour éviter une précipitation spontanée de diazoamidé, porté la quantité d'eau de dissolution de l'Atoxyl à 200 c.c., mettant ainsi en œuvre:

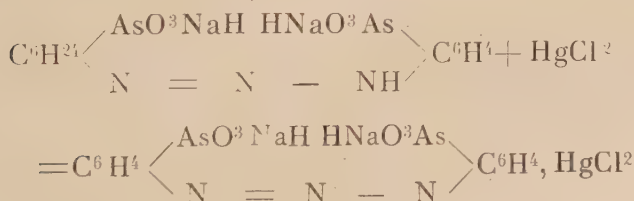
{	Atoxyl cristallisé à 3H ² O (4/100 de mol.)	11,70
	Solution normale de nitrite de soude	
	(2/100 de molécule),	20 c.c.
{	Eau	200 c.c.
Acide chlorhydrique normal (2/100 de		
	mol.)	20 c.c.

Nous avons alors ajouté une solution aqueuse de chlorure mercurique à 7 0/0 en quantité telle, qu'il y ait un excès de mercure par rapport à la quantité théoriquement nécessaire pour transformer intégralement tout le diazoamidé en dérivé mercurique. La réaction qui intervient est la suivante :



D'après cette formule, à 2 molécules correspondent ainsi 1 mol. HgCl : au 2/100 de mol. de diazoamidé que nous avons mis en réaction correspondra 1/100 de mol. ou 2 gr. 71 de HgCl², c'est-à-dire 38 c.c. 7 d'une solution à 7 0/0 : pour avoir un excès, nous en avons ajouté 50 c.c.

Cette formule nous montre en outre qu'il y a libération concomitante de 2 molécules d'acide chlorhydrique : il est nécessaire de favoriser leur élimination par un alcali, sans quoi une seconde réaction serait également possible, conduisant à un dérivé d'addition du diazoamidé et du bichlorure de mercure :



Nous avons approximativement évalué la quantité d'ammoniaque devant correspondre à cet acide libéré : pour cela, nous avons additionné 10 c.c. de la solution à 7 % de bichlorure de mercure d'ammoniaque diluée au 1/10 jusqu'à cessation de précipité, où, ce qui est plus facile à saisir, jusqu'à virage bleu du tournesol : il fallait ainsi 3 c.c. 5. Aux 38 c.c. 7 de solution réagissant avec le diazoamidé correspondraient donc environ 14 c.c. d'ammoniaque au 1/10 : pour en avoir un léger excès, tout en voulant rester en milieu chloro-mercurique, nous avons pris comme chiffre 15 c.c.

En résumé, nous avons donc additionné successivement la solution de diazoamidé de :

Solution de chlorure mercurique à 7 % . . . 50 c.c.

Ammoniaque diluée au 1/10 10 c.c.

Après l'addition du bichlorure, la coloration de la liqueur, qui était jaune, passe à l'orangé-rouge. L'ammoniaque y produit ensuite un précipité jaune franc.

En raison de la présence dans la molécule du reste arsinate monosodique, il était à prévoir que le produit cherché devait être soluble dans l'eau. Nous avons toutefois examiné d'une part le précipité, d'autre part la liqueur.

Le précipité, lavé à l'eau, fut soumis à l'épuisement par l'alcool méthylique bouillant, puis au benzène bouillant : ni l'un ni l'autre de ces solvants n'enlevèrent sensiblement de substance décelable par les différents liquides précipitants ; soluble dans les acides, il est formé du produit de

précipitation du bichlorure de mercure par une faible quantité d'ammoniaque, le chlorure de dichloromercure-ammonium $(\text{NH}_2) \text{Hg}, 3 \text{HgCl}^2$, ayant entraîné un peu de dérivé mercurique du diazoamidé, qui est coloré en jaune orangé.

Sur la liqueur, nous avons essayé l'action de l'acétone : nous avons immédiatement obtenu un abondant précipité jaune d'or, que nous avons laisser déposer pendant 4 heures. Nous l'avons essoré, lavé à l'acétone, puis à l'éther, enfin séché sur le vide sulfurique.

Pour le purifier, nous l'avons redissous dans l'eau, et reprécipité de même une seconde fois par l'acétone.

2° *Propriétés.* — Le produit ainsi obtenu se présente sous l'aspect d'une poudre orangée, très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'acétone et dans l'alcool, insoluble dans l'éther, le benzène, et le sulfure de carbone.

Par l'action des acides étendus, le diazoamidé est libéré, et décomposé à l'ébullition, comme nous l'avons vu plus haut, en acide arsanilique diazotable, et en acide paraoxyphénylarsinique susceptible de donner par l'eau de brome un précipité de tribromophénol. La liqueur donne d'autre part les réactions des sels mercuriques.

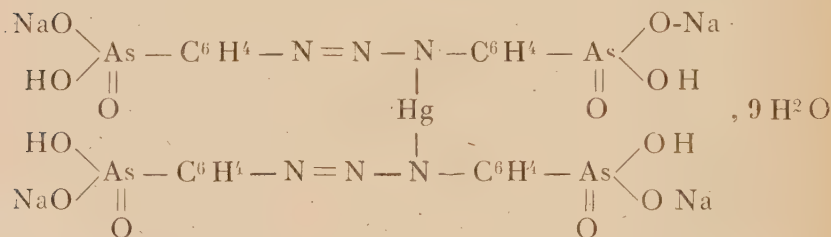
Nous avons essayé l'action sur la solution aqueuse des sels de divers métaux ; par le sulfate de cuivre, le sulfate de zinc, l'acétate neutre de plomb, le nitrate d'urane, le chlorure de baryum et le nitrate d'argent, nous avons obtenu des précipités qui

correspondent probablement aux sels, par les restes arsiniques, du métal mis en œuvre.

Le mercure, on le conçoit, est lié d'une façon très lâche au reste de la molécule ; toutes les causes susceptibles de démolir le diazoamidé ont pour corollaire sa mise en liberté ; les acides le détachent, et la coloration de la liqueur pâlit, devenant celle d'une solution du diazoamidé lui-même.

L'hydrogène sulfuré, le sulfhydrate d'ammoniaque provoquent l'apparition d'un précipité noir de sulfure mercurique HgS.

Analyse. — Le produit ainsi préparé correspond à la formule :



Dosage de l'eau.

Matière	0,4018
Perte de poids après un séjour de 6 heures à l'étuve à 115°	0,0382
Eau o/o	9,507
Théorie pour un produit à 9 H ² O	9,67 o/o

Dosage du mercure. — Pour effectuer ce dosage, nous avons fait bouillir la solution aqueuse avec XX gouttes d'acide chlorhydrique, pour être assurés de la libération totale du mercure, que

nous avons ensuite précipité par l'hydrogène sulfuré.

Matière	0, 5205	
HgS	0,0960	
Hg o/o	15,89	calculé 15,38

Dosage de l'arsenic (EWINS)

Matière	0,3622
---------	--------

N en l $\frac{N}{20} = 43$ c. c., 6 As = 22,57 calculé 23,08

Dosage de l'azote (DUMAS)

Matière	0,3060	
V	17,8	
t	19°	
H	745	
N o/o	6,523	Théorie = 6,705

Dosage du carbone et de l'hydrogène sur le produit anhydre.

Composition théorique pour $C^{24} H^{20} O^{12} N^6 As^4 Na^4$
Hg (produit anhydre) :

H = 1,70 o/o C : 24,48 o/o

Matière 0,2484

H²O = 0,0444 soit en centièmes 1,98

CO² = 0,2169 23, 81

Nous avons ainsi préparé un dérivé aromatique renfermant à la fois de l'arsenic et du mercure, ce dernier sous une forme aisément dissociable. Nous nous proposons d'en poursuivre l'étude des caractères physio-chimiques et de la toxicité.

NOTE

Nous venons, ces jours derniers, d'obtenir ce dérivé mercurique à l'état cristallisé, par évaporation à l'air libre en large surface de sa solution aqueuse concentrée. Il se présente alors sous forme de fines aiguilles enchevêtrées, de coloration jaune-orangée.

CONCLUSIONS

Le présent travail avait pour but l'étude de l'acide para-diazo-phénylarsinique. Après quelques considérations générales sur les arsenicaux aromatiques et la chimiothérapie :

1. Nous avons étudié un certain nombre de méthodes de dosage de l'arsenic et spécialement de méthodes volumétriques récentes, et fait un choix parmi elles.

2. Nous avons étudié la préparation de l'acide arsanilique, matière première de notre travail.

3. Nous avons préparé et décrit plusieurs sels de l'acide para-~~amino~~^{diazo}-phénylarsinique, isolés à l'état sec.

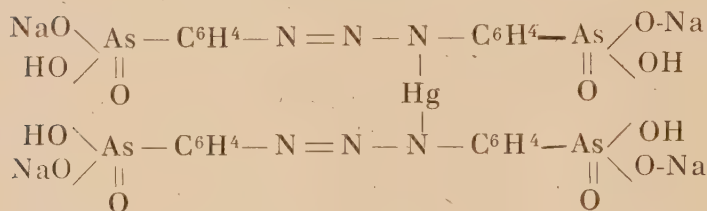
4. Nous avons préparé et décrit plusieurs matières colorantes azoïques — dont une nouvelle — de ce diazoïque.

5. Nous avons indiqué, d'après les travaux d'EHRlich et BERTHEIM, les préparations réalisées par l'intermédiaire de ce diazoïque arsenical.

6. Nous avons préparé et décrit le diazoamidé de l'Atoxyl, sel monosodique de l'acide arsanilique.

7. Nous avons préparé et décrit le dérivé mercurique de substitution à l'azote de ce diazoamidé,

réalisant ainsi un mode possible d'introduction du mercure dans une molécule arsenicale. La composition de ce produit correspond à la formule



LE PRÉSIDENT DE THÈSE,
D^r ALBERT MOREL.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 15 Janvier 1921

LE RECTEUR,
PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Pour le Recteur et par délégation :
LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
ALBERT WADDINGTON.

BIBLIOGRAPHIE

1863

BÉCHAMP. C.R. 56. 1172.

1894

SCHRAUBE et SCHMIDT. Ber. 27. [1894]. 520.

1895

KNØVENHAGEL. Ber. 28. [1895]. 2048.

1897

SCHRAUBE. Ber. 28. [1897]. 1399.

1902

AUGER. C.-R. 134. 1059.

MAI. Ber 35. [1902]. 162.

1904

L. MEUNIER. Contribution à l'étude des composés diazoamidés. — Annales de l'Université de Lyon. Thèse de doctorat ès-Sciences. Lyon.

1907

EHRlich et BERTHEIM. Ber 40 [1907]. 3293.

1908

BENDA et KAHN. Ber. 41 [1908]. 1672.

O. et R. ADLER. Ber. 41. [1908]. 931.

EHRlich et BERTHEIM. Ber. 41 [1908]. 1853.

BARROWCLIFF, PYMAN et REMFRY. Chem. Soc. Trans. 93 ([1908]. 1896.

1909

LITTLE CAEN et MORGAN. Chem. Soc. Trans. 95 [1909]. 1478.

1911

EHRlich et HATA. Chimiothérapie expérimentale des spirilloles. Trad. française de E. Emery. Maloine, éd.

RUPP et LEHMANN. Chemisches Centralblatt. [1911]. p. 1083.

1913

EHRlich. XVII^e Congrès international de médecine de Londres. Conférence du 8 août 1913. Annales de dermatologie et de syphiligraphie. N^o 10 octobre 1913.

MARIOTTE. Contribution à l'étude des composés arsenicaux aromatiques cycliques. Etude de l'acide benzarsinique. Thèse de doctorat en Pharmacie. Lyon. 1913. (Laboratoire de Chimie organique et Toxicologie).

BERTHEIM. Handbuch der organischen Arsenverbindungen. Enke à Stuttgart, éd.

1916

FICHTER et EPHRAIM ELKIND. Ber 49 [1916]. 239.

NÆLTING. Bull. Soc. Chim. 19 [1916]. 341.

EWINS. Chem. Soc. Trans. 109 [1916]. 1355.

1918

GILBERT T. MORGAN. Organic compounds of Arsenic and Antimony. London. 1918.

1919

KOBER et DAWIS. J. Am. Chem. Soc. 1919. 3. 451.
Trad. française dans Rev. Prod. Chim. n° 18, 30 sept. 1919.

Dosage de l'arsenic dans les acides phénylarsiniques substitués. Journ. of the Chem. Soc. n° 683. Sept. 1919.

JACOB et HEIDELBERGER. Composés aromatiques de l'Arsenic. Jour. Am. Chem. Soc. **XLI**. [1919]. p. 1581 et 1809. Compte rendu par BRIDEL. Journ. de Ph. et Ch. **XXII** [1^{er} Août 1920]. p. 93.

RAIZISS, KOLMER et GAVRON. Etudes de Chimiothérapie sur des composés renfermant à la fois du mercure et de l'arsenic. Journ. Biol. Chem. **XL**. [1919]. p. 533. Compte rendu par BRIDEL. Journ. de Ph. et Chim. **XXII**. [1^{er} Sept. 1920]. p. 184.

MAILLARD. Dosage de l'arsenic dans les composés cacodyliques volatils. Bull. Soc. Chim. **25** [1919]. 192.

1920

CHEETAM et SCHMIDT. Journ. Am. Chem. Soc. **42** [1920]. 828. Compte rendu dans Journ. Ph. Ch. **XXII**. [1^{er} juillet 1920]. 28.

DESBOURDEAUX. Bulletin des Sciences pharmacologiques. **27** [Mai, Juin, Juillet, Août 1920].

FLEURY. Journ. de Ph. et Ch. [16 Mai 1920]. p. 385.



